



La Biomedicina entre los dos Milenios

José Antonio Lozano Teruel



José Antonio Lozano Teruel

Nacido en Moratalla (Murcia), cursó la licenciatura y doctorado en Química en la Universidad de Murcia (Premio Extraordinario 1962) donde junto al profesor Sabater, fue el iniciador de las primeras líneas de investigaciones bioquímicas de esta Universidad. Estancia postdoctoral en The School of Molecular Sciences de la Universidad de Warwick en el Reino Unido, becado por la Fundación Juan March. En 1970 obtuvo, por unanimidad, la plaza de profesor agregado de Bioquímica de la Universidad de La Laguna y en 1971 la de catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Ha sido Vice-Decano y Decano de la Facultad, así como Vice-Rector y Rector (1980-1984) de su Universidad, en la que inició las actuaciones del nuevo campus de Espinardo.

Entre muchas variadas aportaciones dentro del ámbito docente destaca la dirección y coautoría de varios libros, entre ellos el texto "Bioquímica y Biología Molecular en Ciencias de la Salud", editado por McGraw Hill-Interamericana, con varias ediciones, utilizado en numerosos centros españoles y sudamericanos. Fue el iniciador de diversos grupos de investigación en Bioquímica, ahora autónomos y con una excelente calidad internacional, como han opinado científicos de la talla de los premios Nobel Bioquímicos Leloir (Argentina) y Ochoa (España). Su propio grupo investigador actual tiene un buen ganado prestigio internacional en Bioquímica, Fisiología y Fisiopatología de la pigmentación normal y patológica (melanomas), plasmado en más de doscientos trabajos de investigación publicados en destacadas revistas científicas internacionales. Fue también el creador y director durante sus primeros quince años del Instituto de Bioquímica y Genética Clínica, para la prevención de la subnormalidad infantil.

El profesor Lozano es miembro activo de diversas sociedades y entidades, sociales y científicas de prestigio, entre ellas el Patronato de la Fundación Hefame, y aparte de sus publicaciones científicas ha realizado diversos análisis sobre los papeles y relaciones de ciencia, sociedad y universidad. En el campo de la divulgación científica, la viene realizando regularmente desde hace varios años, en el periódico La Verdad, con más de quinientos artículos publicados sobre los aspectos más descolantes de los nuevos descubrimientos científicos.



La Biomedicina entre los dos Milenios

José Antonio Lozano Teruel

Fundación  *HEFAME*

Edición:

Fundación HEFAME

Autor:

José Antonio Lozano Teruel

Coordinación:

Vicente Vicente Ortega

Diseño Gráfico e Impresión:

Calidad y Comunicación

Ilustraciones:

Xim

ISBN:

84 - 931804 - 0 - 8

Depósito Legal:

MU - 2.527 - 2000

INDICE

1. Cajal: el genio aislado	2
2. La píldora de la calvicie	5
3. Xenotrasplantes: esperanzas	9
4. Xenotrasplantes: ¿la caja de pandora?	11
5. San Valentín: los olores del amor	14
6. ¿Produce perjuicios cardiovasculares la sal?	17
7. Ciencia picante	20
8. La sagrada soja	23
9. Un bloqueo esperanzador	26
10. Inmunología, ciencia para la esperanza	29
11. Milstein y los hibridomas	32
12. Obesidad: ¿genes o hábitos?	36
13. Obesidad: ¿se puede combatir?	38
14. Tuberculosis: las dos caras	41
15. Órganos humanos, ¿renovables?	44
16. ¡Aaatttchiss...!	46
17. Aspirinas contra el síndrome de Lynch	50
18. La margarina anticolesterol	53
19. Proteínas biopesticidas	56
20. Un Nobel gaseoso	59
21. El índice glicémico	62
22. Las aventuras sexuales del presidente	65
23. Los elefantes no necesitan teléfono	68
24. Un nuevo proyecto genoma humano	71
25. Las navajas suizas de la naturaleza	74
26. Gastronomía, ¿molecular?	77
27. Luces de esperanza	80
28. Clonación de mamíferos: ¿un capricho?	83
29. Ciencia, ética y derecho	86
30. El fármaco antigrasas	88
31. Esperanza para los corazones cansados	92
32. Cuando nos hicimos simétricos	95
33. La fitodescontaminación	98
34. El sentido del antisentido	101
35. El riñón bioartificial	104
36. Dioxina: ¿cuáles son los riesgos?	107
37. La sangre de Pantani	110
38. El efecto pomelo	113
39. Retorno a lo clásico	116
40. Regeneración de las neuronas	119
41. Ácido ascórbico: ¿héroe o villano?	122
42. ¿Somos lo que comimos?	125
43. Las señales de tráfico	128
44. La salud frutal	131
45. El campeonato frutal	134
46. Cibermedicina y ciberdoctores	137
47. Fuentes de juventud	140
48. Los ratones caprichosos	143
49. Cómo vivir más	146
50. Competición mortal	149
51	

El valor de la divulgación científica

La divulgación científica, históricamente, en nuestro país, ha sido un trabajo que no ha solido ser debidamente apreciado, además de que no ha sido excesivamente frecuentado por nuestros buenos científicos, lo que ha ayudado a crear un círculo vicioso al respecto. Al no divulgarse la Ciencia de forma adecuada en los medios de comunicación social, con la frecuencia y altura que merece, sin vulgaridades y, simultáneamente, sin términos farragosos y poco comprensibles, el resultado normal es el de incomprensión o poco interés ante el significado de la Ciencia, e incluso la producción del rechazo.

El profesor José A. Lozano Teruel, con el patrocinio de la Fundación Hefame, nos ofrece un nuevo libro de divulgaciones científicas, que se suma a otros varios anteriores, reuniendo un elevado conjunto de recientes colaboraciones científicas biomédicas publicadas por el periódico La verdad. Para mi constituye una tarea muy agradable la de poder corresponder a su invitación de prologar esta nueva obra, entre otros motivos por el de conocer al autor desde hace muchos años, desde la lejanía de su obtención, en Madrid, de la plaza de la cátedra de Bioquímica de Murcia. Me alegro de poder colaborar con esta modesta aportación a la presentación de esta nueva formidable obra de divulgación científica de calidad realizada por un científico que vive con pasión la Ciencia, pero que simultáneamente domina la técnica de dar a conocer a los lectores los apasionantes progresos científicos actuales, en términos sencillos y asequibles para el ciudadano medio.

He tenido la ocasión de poder leer el contenido de esta obra, todos sus artículos, con una amplísima variedad en los temas presentados. La mayoría de ellos abordan temas actuales de vanguardia, de trascendencia científica, recogidos en las más prestigiosas revistas científicas internacionales donde, en no pocos casos, constituyen motivo de importantes análisis y discusiones. El profesor José Antonio Lozano consigue desgranar y describir tan excelente variedad de temas con gran soltura pero, al mismo tiempo, con un especial y acertado tono de divulgación, una labor que no es fácil pero que él resuelve con reconocida maestría.

La Ciencia a todos nos concierne. Un ejemplo palpable y actual es el de la gran cantidad de informaciones aparecidas en toda clase de medios en estos días con motivo de la “presentación en sociedad” del genoma humano, que tanta repercusión ha tenido a escala nacional y mundial. Ello permite constatar que en los últimos tiempos las secciones de divulgación científica de la prensa escrita y de otros medios de comunicación han progresado mucho, alcanzando una gran altura en bastantes ocasiones.

Quiero, por último, expresar mi deseo de que cunda el ejemplo del modelo de colaboraciones realizadas por el profesor Lozano Teruel, de valor indudable para todos los que tengan la oportunidad de leerlas, entre los que ocuparán un lugar destacado todos los profesionales que, a diferentes niveles, se ocupan de la Salud.

Profesor Julio Rodríguez-Villanueva

Ex - Rector de la Universidad de Salamanca
Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia



1. CAJAL: EL GENIO AISLADO

“Cómo surgió Cajal en el páramo científico de la España de su tiempo es para mí un milagro. También fue otro milagro para mí el que surgiese en la música una figura como la de Mozart. Ambos son, en cierto modo, seres sobrenaturales, poseídos de unas dotes y cualidades esencialmente sobrehumanas”.

Así escribía otro Nobel científico, Severo Ochoa en el prólogo a una de las ediciones del libro de Cajal **Reglas y consejos sobre investigación científica**. Añadiendo otras expresiones como *"Cajal fue un autodidacto, un genio como...otros que han recorrido el velo que ocultaba a nuestros ojos la visión de la naturaleza"*. O lo siguiente: *"A él y a su escuela, incluyendo la de don Pío del Río Hortega, debe el mundo los conocimientos esenciales sobre la fina estructura del sistema nervioso, que es en definitiva la clave de su actividad y de su significación funcional"*. La llamada generación del 98 consigue con Cajal una participación inigualable de la ciencia, aunque lo sea a título individual, como una excepción rodeada de un entorno de mediocridad.

Transcurridos 64 años desde su muerte, la obra de Cajal adquiere tal magnitud que sus aportaciones siguen hoy siendo citadas y comentadas en numerosos artículos científicos sobre el sistema nervioso aparecidos en las más prestigiosas revistas científicas del mundo. Su nombre, frecuentemente va acompañado de expresiones como “el más famoso de los neuroanatomistas” o “el excepcional neurobiólogo español”. Adelantado a su tiempo, al final de la década actual, científicamente declarada como “la década del cerebro”, están ahora descubriéndose los aspectos fascinantes del cerebro que le hacían reflexionar a Cajal hace casi un siglo: *"El arcano inescrutable de la organización del cerebro...nos atrajo. Veámos que un conocimiento exacto de la estructura del cerebro era de supremo interés para la construcción de una psicología racional. Conocer el cerebro... es equivalente a averiguar el curso material de los pensamientos o los deseos"*. Cajal, que constituye una parte importantísima de la llamada generación del 98 es, también, el gran premio Nobel español genuino e indiscutible. No olvidemos que Ochoa tuvo que nacionalizarse como ciudadano americano ni tampoco las controversias sobre la valía literaria de Echegaray o de Benavente.

SU VIDA. Nació Santiago Ramón y Cajal, en el año 1852, en la pequeña aldea de Petilla de Aragón, hijo de un cirujano rural. Su niñez y adolescencia transcurrieron en pequeñas localidades del Alto Aragón, estudiando el bachillerato en Jaca y Huesca. Cursó Medicina en una modesta escuela provinciana de Zaragoza creada al amparo de la libertad docente proclamada tras la revolución democrática de 1868. Unas oposiciones a médico militar le llevaron a ejercer su misión primero en Cataluña (conflictos contra los carlistas) y, después en Cuba (guerra colonial). En 1877, dos años tras su regreso a España, sus estudios de doctorado, en Madrid, le pusieron en contacto con la Universidad y con la Histología, materia de la que quedó permanentemente fascinado. Por ello, tras regresar a Zaragoza gastó todos sus ahorros en la instalación de un modesto laboratorio micrográfico donde trabajaba incansablemente.

Su verdadera labor investigadora la comenzó en Valencia, al ganar, en 1883, las oposiciones a una cátedra de Anatomía de su Facultad de Medicina. Allí publicó, también, su primer **Manual de Histología**, en fascículos, aunque esta materia era propia del doctorado y no se incluyó, hasta 1887, en la licenciatura de Medicina. Con este motivo se crearon diversas cátedras, entre ellas la que obtuvo ese mismo año en Barcelona, donde

permaneció cinco años, dedicado a la investigación “*no ya con ahínco, sino con furia*”, siendo, sin duda, sus más productivos. En 1892 ya era universalmente famoso, sobre todo fuera de España.

Dos años antes había quedado vacante la cátedra de Histología de la Universidad de Madrid, a la que se presentaron varios candidatos, entre ellos el propio Cajal y Luis Simarro. Este era un ilustre psiquiatra de vasta cultura quien, unos años antes, le había enseñado a Cajal una técnica de tinción histológica con cromato de plata, original del profesor italiano Camillo Golgi, que permitía teñir de forma precisa y selectiva las células nerviosas y sus terminaciones. Simarro no había realizado ninguna contribución histológica notable, pero era un político notable, muy conocido en Madrid. Sus diversos subterfugios consiguieron demorar largamente la oposición y que Cajal consumiese su paciencia y sus ahorros, por lo que pensó abandonar y quedarse en Barcelona. Al conocerse en una reunión internacional de anatómicos la causa de la ausencia de Cajal, el famoso maestro de la histología alemana, Kölliker, le escribió: “*Entre nuestros comunes amigos ha producido extrañeza el saber que usted tenía que hacer oposiciones a una Cátedra. ¿Quién será, dijimos, el que pueda competir con Cajal?. Pues desde Vesalio no sabemos que España haya producido un anatómico como usted*”. Finalmente, en 1892, la cátedra de Madrid fue para Cajal y allí permaneció investigando fructíferamente hasta su jubilación. En 1906 recibió el premio Nobel de Medicina, junto con Golgi. Cumplidos los sesenta años, en 1912 y 1913, aun seguía ideando nuevos métodos de tinción. Al final de su vida su gran ilusión era la de publicar una tercera edición actualizada de su libro **Textura del Sistema Nervioso**, pero solo pudo concluir, antes de morir, en 1934, un primer gran capítulo sobre la teoría de la neurona que se publicó en la **Revista de Neurobiología**, con el título de “*¿Neuronismo o reticularismo?*”.

SU OBRA. La que actualmente se conoce como teoría neuronal, origen de todos los estudios sobre el sistema nervioso, la postuló Cajal en 1889. Indicaba que el sistema nervioso se compone de unidades individuales, estructuralmente independientes entre sí, cuyos contenidos internos no se ponen en contacto directo, sino que la comunicación entre células nerviosas adyacentes, pero separadas, debe tener lugar a través del espacio y las barreras que las separan. Para demostrarlo usó, modificándolo y mejorándolo, el método de tinción de Golgi. Para resumir las ideas de Cajal el gran neurofisiólogo inglés Sherrington acuñó el término *sinapsis*, indicando que: “*¿Sería mucho decir que (Cajal) fue el anatómico del sistema nervioso más grande que se ha conocido?...hizo posible, incluso para un bisiño, reconocer con una ojeada la dirección que toma la corriente nerviosa en la célula viva y en la cadena compleja de células nerviosas*”.

Cajal sabía que para que se aceptasen internacionalmente sus *buenas nuevas* tenía que competir adecuadamente. Por ello publicó en revistas alemanas, francesas e inglesas y, personalmente, dio charlas y hacía demostraciones prácticas en las frecuentes reuniones internacionales a las que asistía asiduamente. Las investigaciones de Cajal se extendieron a la retina, el cerebro y los ganglios simpáticos. Y, además, realizó aportaciones teóricas perdurables como *la ley de la polarización dinámica de las neuronas*, o su teoría respecto de que la ontogenia del sistema nervioso reproduce, abreviadamente, su filogenia. La aplicación de sus propias técnicas de tinción con nitrato de plata le permitieron estudiar, asimismo, la regeneración y la degeneración de los nervios y de las vías nerviosas centrales. También, hacer investigaciones comparadas de la textura del cerebelo y del bulbo raquídeo, la génesis de los nervios motores y sensoriales, las expansiones neuronales en el embrión y un largo etcétera. Sus últimas aportaciones fueron sobre los centros nerviosos de los insectos, entre ellos sus ojos y

retinas, "abrumado por el soberano ingenio constructor que campea, no solo en la retina... sino hasta en el ojo más ruin de los insectos".

CAJAL, PRECURSOR, PATRIOTA, Y EN BARCELONA

- En 1890 el neurohílogo belga Mihály Lenhossék se refería a los hallazgos de Cajal sobre la médula espinal: *"Resulta muy sorprendente que un hecho tan cardinal no haya sido observado por nadie, no obstante haber sido la médula explorada desde hace cincuenta años en todas las direcciones y con todos los métodos"*. Y el neurohílogo belga Gehunchten, 25 años después indicaba: *" los hechos descritos por Cajal en sus primeras publicaciones resultaban tan extraños, que los hístólogos de la época los acogieron con el mayor escepticismo"*.
- Cajal siempre mostró un gran espíritu patriótico, que lo fundió con el científico, al escribir: *"Las dos grandes pasiones de un hombre de ciencia son el orgullo y el patriotismo. Trabajan sin duda por amor a la verdad, pero laboran aún más en pro de su prestigio personal o de la soberanía intelectual de su país. Soldado del Espíritu, el investigador defiende a su patria con el microscopio, la balanza, la retorta o el telescopio"*.
- Su estancia de catedrático en Barcelona fue excepcionalmente valiosa. Como él mismo recordaba: *"Y llegó el año de 1888, mi año cumbre; mi año de fortuna. Porque durante este año que se levanta en mi memoria con arrebatos de aurora, surgieron al fin aquellos descubrimientos interesantes ansiosamente esperados y apetecido...mis ideas divulgadas entre los sabios, discutiéndose con calor. Desde entonces, el tajo de la Ciencia contó con un obrero más."*



2. LA PÍLDORA DE LA CALVICIE

Charlatanes y embaucadores han sido, frecuentemente, los principales protagonistas en ofrecer milagrosos y espectaculares remedios contra la alopecia o caída del cabello, con ganancias económicas sustanciosas para ellos, pero con resultados capilares decepcionantes para los afectados. Sin embargo, el desarrollo del conocimiento científico permite ahora albergar nuevas y más fundadas esperanzas al respecto.

La alopecia permanente, diferente de la transitoria, se da preferentemente entre los varones, llegando a afectar a casi el 50% de los mismos, con un inicio característico del proceso en la frente, o en la coronilla, que progresa frecuentemente hasta llegar al aspecto conocido como "corona de Hipócrates". La alopecia masculina suele poseer una base hereditaria y estar relacionada con un desequilibrio de los niveles de hormonas masculinas circulantes en la sangre. Un posible tratamiento médico consiste en el trasplante de folículos pilosos, desde las zonas en que el cabello aún crece, a las regiones en que ello ya no ocurre. Pero lo aconsejable sería el hallazgo de tratamientos farmacológicos eficaces. Hasta ahora, el mejor de ellos, con resultados interesantes, pero modestos, se basaba en el uso del principio activo *minoxidil*, en forma de aplicación tópica dermatológica. Este fármaco es un vasodilatador que favorece el riego sanguíneo de los bulbos pilosos, ayudando a incrementar su actividad. Otras aproximaciones, en diversas fases de estudio, incluyen el uso de bloqueadores de estrógenos (probados, con éxito, en ratones). También, bloqueadores del PTHRP o péptido relacionado con la hormona paratiroide (resultados prometedores, pero también, por ahora, en ratones), terapia génica con liposomas (en fase aún muy preliminar), la mezcla de *minoxidil* y *ácido retinoico* (los derechos europeos los adquirió la empresa L'OREAL, pero no ha desarrollado ningún producto), etcétera. Ha sido dentro de este pobre panorama de resultados cuando ha tenido lugar la muy reciente aprobación por la rigurosa FDA (Food and Drug Administration) americana de la comercialización de unas píldoras anticalvicie cuyo principio activo es la sustancia esteroide sintética *finestaride* o *finestarida*.

FINESTARIDA. La multinacional MERCK SHARP AND DOME, hace tiempo que venía comercializando un preparado, con 5 miligramos de este principio activo, en forma de comprimidos, para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Más de un 50% de los hombres de más de 50 años sufren esta enfermedad de agrandamiento de la próstata producida por su excesiva exposición a los andrógenos. Y más de un millón de varones han consumido o consumen un preparado de finestarida con ese fin, ya que inhibe a la enzima *5-alfa-reductasa*, que, metabólicamente, convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Esta última hormona está muy relacionada con el desarrollo y función de la glándula prostática. Y una cierta proporción de esos pacientes hiperplásicos prostáticos, así medicados, han ido observando, en bastantes casos, reducciones sustanciales de sus calvicies capilares.

En realidad, ello puede considerarse normal, ya que el papel de los andrógenos en el desarrollo de la alopecia parece evidente. Desde hace muchos años se sabe que la castración de varones antes de la pubertad evita el desarrollo de la alopecia, o que la administración de testosterona a adultos con hipogonadismo provoca la alopecia típica

masculina. También, que mientras el crecimiento del vello púbico y axilar está mediado por la hormona testosterona, el crecimiento del pelo del cuero cabelludo depende de la dihidrotestosterona. Todo ello hizo que se considerase oportuno investigar la posible utilización de la molécula finasterida en el control de la alopecia.

INVESTIGACIONES. Desde hace más de cinco años se han venido haciendo ensayos clínicos al respecto. Primero en los Estados Unidos (fase clínica II) y, posteriormente (fase clínica III), multicéntricos y multinacionales (14 países), con participación española en dos de los realizados de mayor importancia. Los centros españoles participantes, a través de sus Servicios de Dermatología, han sido el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Dr. Eduardo López Bran) y el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (Dra. Paloma Sánchez Pedreño). Ambos investigadores publicaron **recientemente** un artículo en la revista PIEL, resumiendo la relación entre la *finasterida* y la alopecia. El Dr. Keith D. Kaufman de los MERCK RESEARCH LABORATORIES, ha sido el director coordinador de los ensayos, cuyos resultados se presentaron en el último Congreso Mundial de Dermatología celebrado en Australia.

La valoración del crecimiento del pelo en cada paciente incluyó, en el primer estudio, encuestas realizadas por el paciente y evaluaciones realizadas por científicos (que no sabían nada sobre la naturaleza de la investigación). Ello se instrumentó mediante visitas periódicas, realización y puntuación de fotografías globales de la cabeza cada seis meses, así como macrofotografías de zonas específicas de 2,5 cm de diámetro, analizadas mediante técnicas informáticas. El segundo estudio, actualmente en fase de terminación, incluye otra técnica denominada **Fototricograma**, que permite valorar las modificaciones del folículo piloso en la fase activa del crecimiento o anagén. En todos los casos, se ha tratado de ensayos doble ciego, aleatorios y controlados, en los que la dosis de *finasterida* fue de 1 mg por día, es decir, la quinta parte de la usada en los tratamientos prostáticos.

RESULTADOS. Los varones objeto de estudio, al comienzo del mismo, mostraban una pérdida capilar moderada y se dividieron aleatoria y ciegamente en un grupo control (al que se le administraba un placebo) y un grupo tratado. Tras el primer año, el 72% del grupo placebo continuaba su pérdida de pelo, mientras que el 83% del grupo tratado mantenía su cabello o había aumentado su número, sobre todo en su porción frontal. De ellos, el 30 % obtuvo ligeros crecimientos del pelo en un año y para un 18% el incremento se valoró como moderado o grande. Los efectos positivos comienzan a hacerse evidentes tras los primeros tres meses de tratamiento y si se interrumpe éste el cabello ganado se pierde dentro de un periodo de 12 meses.

Aunque los efectos laterales desfavorables no parecen de gran cuantía, no conviene ignorarlos, aunque todavía se necesitan más investigaciones al respecto. Un pequeño número, un 2%, de los varones medicados dijeron mostrar un menor deseo sexual, dificultades en la erección y/o disminución en la cantidad de semen. Sin embargo, al continuar el ensayo, dejó de ocurrirle ello a un 58% de los afectados. Asimismo los efectos laterales desaparecen siempre cuando se interrumpe la medicación. Otro hecho a tener en cuenta es que la medicación puede afectar a los resultados analíticos del ensayo de antígeno específico prostático, una prueba que se realiza en la detección de cánceres prostáticos, por lo que el médico debe conocer esa circunstancia. Otra limitación es que el preparado (**lanzado** en Estados Unidos, bajo el nombre comercial de **Propecia**) no

es utilizable por las mujeres, en las que no se ha establecido su eficacia, aparte de los posibles riesgos asociados con defectos neonatales, en el caso de mujeres embarazadas.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

El consumo de bebidas refrescantes de colas puede ser perjudicial para el desarrollo de la osteoporosis. Tanto Pepsi Cola, Coca Cola, como otras bebidas análogas, poseen unos altos contenidos de fosfato, que contribuye a su sabor y posee ciertas propiedades solubilizantes. Sin embargo, ello provoca la decalcificación ósea, habiéndose realizado diversas investigaciones que demuestran que existen menores niveles sanguíneos de calcio asociados a mayores consumos de esas bebidas. Ello debe tenerse en cuenta, sobre todo para evitar sus altos consumos en niños o personas susceptibles de desarrollar osteoporosis

3. XENOTRASPLANTES: ESPERANZAS

En un **reciente número** de la prestigiosa revista **Nature Medicine** un grupo de renombrados investigadores internacionales solicitaban el urgente establecimiento de una moratoria respecto a los ensayos clínicos de xenotrasplantes, poniendo en alerta sobre los posibles graves riesgos que, en caso contrario, podrían amenazar a los seres humanos.

De este modo la polémica sobre los xenotrasplantes traspasaba los ámbitos científicos y pasaba a ser motivo de discusión pública. Y es que, como otros muchos hechos científicos, el xenotrasplante es como una moneda con un anverso y el reverso, por lo que todo depende del lado por el que sea examinada. Sin duda, al final, como suele suceder siempre, el hombre aprenderá a utilizar los aspectos positivos y a dominar o disminuir los negativos. Pero hasta tanto, ¿cuáles son las principales esperanzas y temores que se asocian a la posibilidad del uso clínico de los xenotrasplantes?

EL PROBLEMA. El xenotrasplante consiste en el trasplante, con fines terapéuticos, de células, tejidos u órganos de origen animal hasta otros animales, concretamente, en lo que nos interesa, hasta el hombre. La idea del xenotrasplante nace por el problema de la carencia o escasez de suficiente material de origen humano, sobre todo de órganos. Las donaciones de éstos, procedentes de cadáveres, en el mejor de los casos, como en España, alcanzan la cifra de 27 por cada millón de habitantes, una cantidad insuficiente, que, en la mayoría de otros países se sitúa en valores muy inferiores. En contraste, sólo en EE.UU., existen más de 50.000 pacientes en lista de espera para el trasplante de órganos, falleciendo cada día, en la espera, más de una decena. En el mundo, los receptores potenciales de órganos pueden superar el millón de seres humanos. Por tanto, no es de extrañar que el xenotrasplante se ofrezca como una magnífica esperanza de la Medicina ni tampoco que muchos médicos y cirujanos anhelan su inmediata utilidad clínica. Pero, ¿es ello posible?. En esta colaboración intentaremos abordar algunos aspectos esperanzadores y en el próximo analizaremos ciertos temores que se suscitan y cuál es la postura de algunos países al respecto.

REALIDADES. En Boston, la compañía DIACRIN INC., ha implantado células neuronales de fetos de cerdo en los cerebros de 24 receptores, afectados de la enfermedad de Parkinson o de Huntington, buscando que tales células se comporten de modo semejante a los implantes cerebrales de células fetales humanas que, en algunos experimentos individuales, provocaron mejoras en la función cerebral de los afectados. En otro orden de cosas, la compañía CYTOTHERAPEUTICS INC., ha implantado células adrenales vacunas en la médula espinal de 36 pacientes terminales de cáncer con dolor intratable, con la esperanza de que esas células produzcan sustancias específicas que bloqueen las señales dolorosas. Está en preparación otro estudio sobre 100 pacientes.

Por su parte, los científicos de la compañía NEOCRIN INC. están encapsulando células pancreáticas de cerdo con la intención de que estimulen la producción de insulina en 50 pacientes diabéticos, procurando eludir su respuesta inmunológica. Bastantes científicos persiguen el propósito de usar células hepáticas o hígados enteros de cerdo para tratar a los pacientes con fallos hepáticos. Más aún, la compañía CIRCE BIOMEDICAL ha realizado experimentos en los que la sangre de 54 pacientes, se ha pasado extracorporeamente a través de hígados de cerdo, usados como “puentes”

temporales para mantenerlos vivos hasta recibir el trasplante esperado o hasta recuperar suficientemente su propia función hepática. Y, en Suecia, otros 10 pacientes renales ya recibieron isletas fetales de cerdos a principios de los 90 y otros dos pacientes fueron sometidos a perfusiones extracorpóreas usando riñones de cerdo. También es oportuno recordar la notoriedad alcanzada en su día por la Dra. Suzanne Ildstad, de la Universidad americana de Allegheny, cuando a un paciente de SIDA le implantó médula ósea procedente de un mono babuino, permaneciendo el paciente vivo durante 13 días.

AVANCES E INTERESES. Hace algún tiempo, en otra colaboración, nos ocupábamos de la principal barrera de rechazo entre especies, el conocido como **rechazo hiperagudo**, que es una violenta respuesta inmunológica en la que interviene el sistema sanguíneo del complemento, con la consecuencia de la destrucción de los vasos sanguíneos del órgano trasplantado, detención del aporte de oxígeno y muerte en el plazo de minutos. La compañía Inmutran, adquirida posteriormente por NOVARTIS, anunciaba, hace poco más de dos años, que sus científicos habían sido capaces de controlar el proceso, mediante técnicas de ingeniería genética sobre los animales donantes, “humanizando” sus órganos. Con corazones de cerdos, genéticamente modificados de ese modo, se realizaron trasplantes a monos que sobrevivieron más de 60 días sin mostrar el fenómeno del rechazo hiperagudo. Y, al menos, otras tres compañías ya han modificado genéticamente a cerdos con la misma finalidad.

Aunque el escollo del rechazo hiperagudo pudiera salvarse aún quedan otros, como es el caso del rechazo retardado cuando, al cabo de unos días tras el trasplante, las células macrófagos y las células matadoras naturales del sistema inmune del receptor invaden y atacan el órgano extraño. Se considera que uno de los problemas principales, relacionado con la respuesta de las células-T, podría controlarse con un adecuado uso de los inmunosupresores, cada vez más eficaces. Pero restan otras dificultades adicionales como se puso de manifiesto en la reciente 4ª Conferencia Internacional sobre Xenotrasplantes, celebrada en Nantes, Francia, hace unos meses.

En cualquier caso no existen ciencias sino Ciencia y los avances en parcelas específicas se traducen en estímulos importantes en las parcelas científicas colindantes. Y, en este campo, los grandes intereses económicos de las compañías afectadas juegan a favor de que se progrese científicamente en la solución de los importantes problemas básicos aún existentes. Como ejemplo, la compañía suiza NOVARTIS, por sí sola, piensa invertir en un futuro próximo, en estos temas, más de mil millones de dólares. Y Peter Laing, analista de la SOCIETE GENERALE STRAUSS TURNBULL de Londres predice que dentro de 12 años el dinero que moverá la tecnología de los xenotrasplantes superará los seis mil millones de dólares anuales.

Los xenotrasplantes de células y tejidos, que no poseen vasos sanguíneos, al ser mucho menos vulnerables al rechazo hiperagudo que los órganos, poseen un valor potencial inmediato mayor tal como se señala en un reciente informe especial publicado en la revista **Nature Medicine**. Es prometedor que células adrenocorticales bovinas implantadas a ciertos ratones inmunodeficientes hayan sido capaces de desarrollar funciones de tejido adrenal en los riñones de esos ratones, a los que se les había extirpado previamente las glándulas adrenales. Ya están en marcha ensayos clínicos al respecto. Y en otras experiencias, a ciertos pacientes con tumores cerebrales, se le han trasplantado células de ratones que contienen un retrovirus dotado de un gen terapéutico.

En resumen, según indican los especialistas, el futuro clínico de los xenotrasplantes a plazo inmediato y medio, es prometedor en aplicaciones concretas con

células y tejidos. Y hace falta bastante investigación básica para que sea una realidad la aplicación clínica de los xenotrasplantes de órganos. Las esperanzas radican en conseguir nuevos logros basados en la velocidad acelerada del desarrollo científico, aunque ello es atemperado por ciertos temores, a los que nos referiremos a continuación.

4. XENOTRASPLANTES: ¿LA CAJA DE PANDORA?

Según la Mitología griega y el relato de Hesíodo, Prometeo robó el fuego sagrado y Zeus, para castigarlo, le dio Pandora, la primera mujer, a su hermano Epimeteo, entregándole como dote una caja cerrada. La curiosidad femenina de Pandora le hizo abrir la caja y todos los males, allí encerrados, se esparcieron por el mundo.

En el artículo anterior nos hacíamos eco de que prestigiosos medios científicos relacionados con el tema de los xenotrasplantes habían sugerido o pedido la adopción de una moratoria. Su razón estribaba en las que se consideraban como posibles prontas experiencias clínicas de trasplantes a humanos de órganos animales, posiblemente corazones, o hígados, de cerdos modificados genéticamente, “humanizados”. Algunos de los científicos peticionarios de la moratoria han comparado la situación actual con la del caballo de Troya (que introdujo subrepticamente a los soldados enemigos en la ciudad) o con la de la caja de Pandora que, una vez abierta, dejó en libertad un cúmulo de males incontrolados. ¿Por qué existe tal preocupación?. Y, previsiblemente, ¿qué consecuencias se derivarán de esta polémica respecto al futuro de los xenotrasplantes?.

TEMORES. El investigador en xenotrasplantes Dr. Fritz Bach, de la Universidad de Harvard, quien, junto a otros seis expertos en salud pública y bioética, ha encabezado la petición de la moratoria, ha llegado a afirmar: *“ésta es una situación en la que nosotros, la institución médica... haremos que el público pueda quedar sometido al riesgo de nuevas enfermedades, posiblemente tan malas como el SIDA”*. Evidentemente, afirmaciones tan tremendas como la anterior pueden provocar una alarma social. Más aun cuando el prestigioso organismo americano FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) estaba comenzando a estudiar la posibilidad de aligerar los controles previamente establecidos sobre este tipo de investigaciones. Ello aparte de que los avances de la Inmunología permiten pensar que, en plazos razonables, podrán vencerse, en buena parte, los efectos de los rechazos. Pero el Dr. Phil Noguchi, jefe de terapias celulares y génicas de la FDA ha declarado que *“el xenotrasplante es todavía un procedimiento altamente experimental...y aunque la esperanza exista...primero debe probarse que es saludable y efectivo”*.

No existe unanimidad entre los expertos respecto a la oportunidad de la propuesta de moratoria. Por ejemplo, la Dra. Suzanne Ildstad opina que: *“Deberemos proceder con precaución...pero deberemos proceder”*. Pero no olvidemos que su equipo, el año pasado, fue el responsable de un controvertido trasplante de médula ósea desde un mono babuino a un enfermo terminal de SIDA.

LOS VIRUS. La causa más profunda de los temores hacia los xenotrasplantes radica en la posibilidad de la transmisión al hombre de nuevas enfermedades de origen vírico procedentes de los animales donantes. Existe una gran sensibilidad al respecto que va unida a una relativa ignorancia de los mecanismos biológicos que favorecerían o dificultarían una transmisión de tal tipo. Como recientemente se han dado casos de esas posibles transferencias ello hace que hayamos de ser muy prudentes al respecto.

Podemos recordar el recentísimo episodio, todavía vigente, de la mortal “gripe del pollo” acaecido en Hong Kong, en el que el virus H5N1 ha pasado hasta los humanos aunque, previamente, tan sólo afectaba a pollos y patos. Afortunadamente, por ahora, parece que el contagio siempre ha tenido lugar entre aves y humanos y nunca entre humanos y humanos. Otros precedentes muy llamativos son los de los virus Ébola y Marburg, procedentes de monos, que han causado en el pasado intensas y graves epidemias entre grupos de población específicos. Y, peor aún, es la sospecha, fundada sospecha, de que el VIH, virus de la inmunodeficiencia humana, responsable del SIDA, posiblemente también se originó a partir de un retrovirus muy parecido característico de los simios.

El virólogo Robin Weiss ha recordado que accidentes de ese tipo ya han ocurrido. Por ejemplo, millones de personas fueron infectadas accidentalmente con el virus simio 40 (el SV40), en los años 50, a través de unas vacunas antipoliomielíticas y antiadenovíricas contaminadas que se habían preparado usando células renales de monos conteniendo ese virus. Es más, la patogenicidad de los virus es muy cambiante e impredecible, sobre todo cuando tiene lugar un salto de especie. Se sabe que virus “durmientes” en animales, tales como ciertos virus herpes y retrovirus, pueden activarse de un modo mortífero cuando infectan a humanos.

LOS CERDOS. Teniendo en cuenta todo ello, ha tenido una gran repercusión un descubrimiento hecho independientemente por el ya citado Dr. Weiss, del Cancer Research Institute de Londres y por el también virólogo Dr. David Onions, de la Universidad de Glasgow, que ha sido publicado muy recientemente en la prestigiosa revista **Nature**. Los cerdos se consideran los mejores donantes potenciales de órganos para el xenotrasplante y lo que se ha encontrado es que los cerdos poseen, integrado en su genoma, múltiples reproducciones de ciertos retrovirus endógenos que han mostrado su capacidad para infectar a células humanas cultivadas *in vitro*. No podemos ignorar que el VIH, responsable del SIDA, también pertenece a los retrovirus, aunque ello no significa que todos los retrovirus sean igualmente patógenos. Lo cierto es que, por ahora, se presenta como muy difícil poder contar y operar con cerdos “genéticamente limpios”, es decir, desprovistos de las reproducciones endógenas de los genes correspondientes a esos retrovirus.

Parece por ello coherente que, en el Reino Unido, ante el anuncio de la compañía Imutran del propósito de iniciar ensayos clínicos con corazones de cerdos, se haya aprobado una moratoria respecto a los ensayos clínicos de xenotrasplantes. En Suecia y Alemania también existen moratorias voluntarias y en Francia y en la Unión Europea se espera poder tomar decisiones al respecto este mismo año. La candente situación en Estados Unidos ya ha quedado expuesta anteriormente.

Ante esta situación cabe preguntarse, ¿carece de futuro el xenotrasplante de órganos?. La respuesta sería contundente: No, en absoluto, aunque por ahora hay que ser muy prudentes, reforzando todo tipo de controles al respecto. Sobre todo, hay que intensificar fuertemente, con carácter previo a cualquier otra aventura, todas las investigaciones básicas genéticas, moleculares e inmunológicas que permitan disponer de un panorama claro de la situación que garantice ciertas probabilidades de éxito. Es indudable que el progreso científico, antes o después, conseguirá tales objetivos. Pero no abramos, por ahora, la caja de Pandora hasta no saber dominar su contenido. Cuando este momento llegue, los actuales temores se convertirán en esperanzas, y el xenotrasplante reverdecerá e, incluso, superará los grandes beneficios que para la humanidad doliente está suponiendo el actual dominio de las técnicas de los trasplantes de órganos. Su principal limitación, la escasez de órganos, podrá subsanarse con la

probable disponibilidad de animales clónicos y transgénicos “humanizados” que sean capaces de soslayar los importantes problemas de rechazo existentes. Tengamos, pues, esa esperanza, la misma esperanza a la que se refiere Esquilo en su **Agamenón**, es decir, la esperanza que es capaz de llevarnos hasta el final.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Un grupo de investigadores daneses y americanos ha descubierto que el suministro de unas dosis adicionales de una hormona natural puede reducir el apetito, combatiendo el sobrepeso. Se trata de una hormona digestiva, la GLP-1, secretada en el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos. La sangre la transporta hasta la zona cerebral del hipotálamo que controla el apetito, por lo que el suministro externo de la hormona (por ahora los ensayos se han hecho vía intravenosa) “engaña” al cerebro con una señal de saciedad, que hace que se limite la ingesta alimentaria. Se espera que en dos o tres años esta hormona natural pueda estar comercializada en el mercado en forma de píldora o tableta.



5. SAN VALENTÍN: LOS OLORES DEL AMOR

La celebración de San Valentín se presta a meditar sobre el amor. Son evidentes sus implicaciones afectivas, personales, sociales e incluso económicas. Pero ¿existen también las científicas, una ciencia del amor o, incluso, una bioquímica del amor?. ¿Existen las moléculas del amor?.

En principio, como cualquier otro sentimiento, emoción o actividad síquica, las bases del amor radicarían no en el corazón sino en el cerebro. Pero la bioquímica de los sentimientos y de las emociones aun se encuentra en sus balbucesantes inicios y las investigaciones sobre el sentimiento amoroso todavía son insuficientes para podernos ofrecer un perfil definido. Pero existen algunos hechos interesantes, hipótesis más o menos contrastadas e incluso la posibilidad de que ciertas moléculas, las feromonas, puedan tener un papel protagonista al respecto.

AMOR Y EVOLUCIÓN. Un artículo, titulado (traducido) **“Anheló, atracción y vinculación en la reproducción de mamíferos” se publicó en** febrero de 1998, en la revista **Human Nature**, por la Dra. Helen Fisher del Centro de Estudios Evolutivos Humanos de la Universidad de Rutgers, en Nueva Jersey, una universidad americana con más de doscientos años de historia. En este artículo, referido a los mamíferos y, más concretamente, a los seres humanos, se evalúa la evolución del comportamiento en relación con los tres sistemas emocionales: el anhelo (ansia y libido), la atracción y el apego (vínculo o fidelidad), todos ellos asociados con el juego del apareamiento y la reproducción. Para la Dra. Fisher cada una de esas emociones posee sus propios circuitos cerebrales así como sus correspondientes mediadores químicos. Y, según la investigadora, *“a lo largo de la evolución humana, estos sistemas emocionales han ido independizándose entre sí, fenómeno éste que puede contribuir a explicarnos la flexibilidad del apareamiento humano y el amplio rango, actualmente existente, de estrategias de apareamiento y reproducción”*. De acuerdo con ello, este modelo evolutivo divergente ayudaría a explicar por qué los seres humanos pueden sentir simultáneamente apego o vinculación respecto a una persona, atracción por otra y anhelo o gran atracción sexual (sin atracción romántica), por otra diferente.

El anhelo físico se desarrolló evolutivamente en busca de una gratificación sexual, mientras que la evolución del sentimiento de atracción sirvió a los individuos para particularizar sus esfuerzos de apareamiento con los compañeros preferidos. Respecto al sentimiento de apego o vinculación, fue determinante para ejercer la labor formadora sobre los hijos tras la paternidad. Esta noción de sistemas separados evolutivamente podría explicar el que ciertos matrimonios convenidos, en algunas culturas, tengan éxito, o que, a veces, uno de los miembros de la pareja pueda engañar al otro e, incluso, por qué los amantes menospreciados pueden cometer crímenes pasionales. Se trataría siempre de la hipertrofia de uno de esos tres sentimientos respecto a los otros dos. Por ello, según la Dra. Fisher el amor no puede ni debe confundirse tan sólo con la atracción romántica, que por sí sola puede ser una emoción positiva o negativa. Capaz, por un lado, de estimular las mejores creaciones poéticas del mundo o de provocar nuestros

momentos más felices, pero, también, puede ser la base de asaltos, homicidios, depresiones clínicas y suicidios.

En el caso concreto del sentimiento de la atracción, más estudiado, existe una relación directa entre el mismo y el aumento de ciertas concentraciones cerebrales del neurotransmisor dopamina y de otros mediadores químicos. Ellos serían los responsables de la aparición de los síntomas humanos de atracción pasional, tales como alborozo, energía, insomnio o reducción del apetito.

FEROMONAS. El naturalista francés Jean-Henri Fabre, en 1870, observó que ciertas polillas machos se desplazaban a distancias de kilómetros hasta llegar a las hembras, atraídos por ciertos olores o sustancias emitidos por éstas. En 1959, un fenómeno análogo se observó en los gusanos de seda y comenzaron a denominarse feromonas a esos mensajes químicos producidos por ciertos animales, mensajes destinados, usualmente, a su pareja de sexo contrario y que pueden tener funciones muy diversas, entre ellas las de la atracción. Se han encontrado en anfibios y en la mayor parte de los reptiles, contando buena parte de los mamíferos con un órgano vomeronasal que, en los pájaros, solo se ha detectado en su fase embrionaria. Las moléculas feromonas y las moléculas de los olores poseen algunas características comunes: pasan al aire y son detectadas por células nerviosas especializadas ubicadas en la nariz. Pero sus diferencias son evidentes: los olores se detectan en el epitelio olfativo, mientras que las feromonas lo son por el denominado **órgano vomeronasal**; el número de receptores de las feromonas, al menos en ratas, es de unas decenas, mientras que los de olores se cuentan por centenas; a los olores les corresponden respuestas acopladas (olor a ajo con salsa alioli, por ejemplo), mientras las feromonas no huelen y afectan a los circuitos cerebrales relacionados con el comportamiento; el sentido del olfato (al menos en humanos) opera de forma consciente, y el de las feromonas no; por último, parece existir una especificidad de género para las feromonas: los machos no responden a las feromonas producidas por ellos, que si afectan a las hembras, y viceversa.

¿FEROMONAS HUMANAS? Su existencia es un tema controvertido. Los anatomistas han venido señalando la existencia de una estructura vomeronasal en los fetos, aunque no en adultos, como un vestigio evolutivo. Pero, ¿realmente ha desaparecido totalmente?. El Dr. David Berliner, investigador de la Universidad de Utah, no lo piensa así. Identifica a ese órgano, desde 1980, con unos pequeños y ubicuos hoyos presentes en el septo nasal, opinando que poseen una unión funcional con el eje hipotálamo-hipofisario del cerebro, que es una pequeña región reguladora de la producción, por otras glándulas, de numerosas y variadas hormonas. Dice haber aislado diversas feromonas humanas, algunas emitidas a través de la piel. Las dos primeras le sirvieron para crear la empresa EROX CORP. y usarlas para preparar unos perfumes, intensificando su atracción. Posteriormente ha fundado otras compañías como PHERIN CORP., en este caso para investigar los usos médicos de cerca de 40 sustancias feromónicas, identificadas naturalmente o fabricadas sintéticamente.

Sin que ello signifique participar en la controversia relataremos un experimento científico realizado en Suiza. En condiciones controladas 44 hombres, durante dos noches llevaron unas camisetas determinadas. Tras ello, las camisetas se colocaron en recipientes adecuados y se dieron a oler a un buen número de mujeres. Se dieron ciertos resultados muy claros relacionados con los así llamados antígenos de histocompatibilidad (MHC, una especie de “tipaje inmunológico”) de los hombres portadores y las mujeres oledoras, que respondieron tal como un biólogo evolucionista esperaría. Ellas prefirieron

los olores (¿o feromonas?) de los hombres con MHC más diferentes con los suyos propios y los preferidos eran parecidos a los de sus actuales o pasadas parejas.

En todo caso, sean cuáles sean las naturalezas moleculares de los sentimientos asociados con el amor, la festividad de San Valentín lo que debe hacernos es más sensibles a su disfrute.

6. ¿PRODUCE PERJUICIOS CARDIOVASCULARES LA SAL?

La restricción dietaria de la sal suele ser una de las primeras recomendaciones que se le hacen a cualquier paciente hipertenso o con algún riesgo cardiovascular. Pero, ¿existe una base científica consistente para hacer una recomendación de este tipo, más aún con carácter universal?. Sorprendentemente la respuesta no es claramente afirmativa. Cuando menos, existen motivos suficientes para que cualquier contestación necesite de ciertas matizaciones.

En Estados Unidos el problema ha sido abordado por el Centro de Control y Prevención de la Enfermedad, el Instituto Nacional del Envejecimiento, el Instituto Nacional del Cáncer, así como otros diversos e importantes Centros de los Institutos Nacionales de la Salud. A tal fin se desarrolló y financió un amplio estudio conocido como el **NHANES I** (National Health and Nutrition Examination Survey), que se ha publicado recientemente en la prestigiosa revista Lancet. Y la primera y más llamativa conclusión ha sido bien sorprendente: el consumo de sal está **inversamente** relacionado con la mortalidad debida a todas las causas, incluyendo la mortalidad producida por causas cardiovasculares. Es decir, que se ha comprobado que a un menor consumo de sal le corresponde que se produzca una mayor mortalidad.

PRECEDENTES. Por raro que ello le parezca al lector, datos de este mismo tipo se han venido acumulando en los pasados años. Fue a finales de los 40 y comienzos de los 50 cuando los médicos comenzaron a recomendar sistemáticamente dietas bajas en sal para los pacientes hipertensos. Pero la “hipótesis de la sal” se extendió también en el sentido de suponer que habría de existir una relación directa entre la ingesta de sal de la población y el desarrollo posterior de hipertensión.

Muchos médicos, sin que existiese una base experimental confirmadora previa al respecto, comenzaron a prescribir dietas bajas en sal para todos los pacientes, no sólo para los afectados de hipertensión. A comienzos de la década de los 80 diversos investigadores comenzaron a poner en duda la recomendación universal de una restricción dietaria de la sal. Varias observaciones ligaron las dietas bajas en sal con riesgos que incluyeron aumentos en el “colesterol malo” (lipoproteínas LDL), mayor liberación de insulina en ayunas e, incluso, ciertos casos de hipertensión. Numerosos trabajos intentaron comprobar la relación existente entre sal e hipertensión y, en 1986, la situación era que, de todos esos abundantes trabajos, tan sólo tres defendían ese tipo de asociación.

Para intentar aclarar la situación se diseñó un amplísimo estudio internacional, el **INTERSALT**, pero los resultados fueron tan poco concluyentes que se resumieron, en el **British Medical Journal**, con la siguiente frase: *“La sal sólo tiene una pequeña importancia en la hipertensión”*.

CONTROVERSIAS. Posteriormente, hace unos años, en un trabajo publicado en **Hypertension**, la revista de la Asociación Americana de Cardiología, se estudiaron durante cuatro años a tres mil varones hipertensos, concluyendo que los que consumían menos sal sufrían cuatro veces más ataques cardíacos. En mayo de 1996, en el **Journal of the American Medical Association**, una investigación establecía que las dietas bajas de sal sólo reducían muy ligeramente la presión sanguínea en las personas hipertensas, así como que no tenían ningún efecto sobre las personas sanas normotensas. Sin embargo, ese mismo año, otra investigación, publicada en el **British Medical Journal**, afirmaba que las dietas bajas en sodio eran beneficiosas en general, con independencia de los valores de presión sanguínea.

La controversia respecto a la sal se puede resumir en las opiniones de dos destacados científicos. Jeffrey Cutler, quien investiga en Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de EE.UU. defiende que el sodio de la sal favorece la hipertensión, que es difícil establecer la cantidad óptima de consumo de sal, pero que *“la gran mayoría de la gente toma demasiada sal”*. Por el contrario, el Dr. Michael Alderman, ex-presidente de la Sociedad Americana de Hipertensión piensa así: *“No tenemos base científica para recomendar a la gente una dieta baja en sal. Tales dietas hacen bajar la presión sanguínea a algunos pacientes, pero ello no significa obligatoriamente que sean saludables. También podríamos hacer bajar la presión utilizando sanguijuelas sobre los pacientes, pero nadie lo recomendaría”*.

NHANES I. Este es el contexto en el que se ha realizado el estudio **NHANES I**, con informaciones recogidas durante los años 1971-75 sobre una muestra inicial representativa de 20.729 personas entre 25 y 75 años. De ellas 14.407 se sometieron a los correspondientes exámenes médicos y 11.346 también fueron objeto de análisis nutritivos diarios. El 16% de ellas se podían considerar hipertensas (valor sistólico mayor de 160 mm Hg, valor diastólico superior a 95 mm de Hg). A través de entrevistas y diversas búsquedas de los correspondientes registros se estableció, en junio de 1992, la situación vital de los participantes del estudio, fallecidos o vivos, relacionando la mortalidad con factores tales como el consumo diario de sal, ingesta calórica o relación sal/calorías.

Se habían producido en esa fecha 3923 defunciones, de ellas 1970 debidas a causas cardiovasculares. Las defunciones (globales, o consideradas tan sólo las de causa cardiovascular) estuvieron inversamente asociadas al consumo de sal, de un modo estadísticamente significativo. La relación sal/calorías mostró poseer una débil asociación con las tasas de defunciones (globales o no). En todo caso, tras la reflexión de que la escasez de sal en la dieta puede ser más peligrosa que beneficiosa, la conclusión final a la que han llegado los investigadores es la siguiente: *“estos datos no proporcionan apoyo que permita una recomendación para aumentar o para reducir la ingesta de sal en la dieta”*.

Controversias aparte, la sal (el sodio) es sólo, en todo caso, un riesgo más en la hipertensión. Para controlar la hipertensión, aparte de la discutida reducción de sal en la comida, útil en casos determinados, pueden ser más efectivas otras medidas. Entre ellas,

una suficiente ingesta de calcio, la pérdida de peso, el ejercicio moderado, un consumo moderado de vino y un consumo elevado de frutas y verduras.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

El piruvato es un metabolito celular que se postula como un nuevo suplemento nutritivo "quemador" de las grasas corporales, incrementador del rendimiento atlético y antioxidante preventivo de enfermedades. ¿Hay algo de cierto, científicamente, en ello?. No mucho, según las investigaciones realizadas, con controles adecuados, sobre grupos numerosos de personas. Y esto es así sobre todo en el aspecto relativo a las pérdidas de grasas. En cuanto a su efecto antioxidante sólo ha sido probado en ensayos celulares de laboratorio. Por tanto, por ahora, no hay que lanzarse el consumo indiscriminado de piruvato.

7. CIENCIA PICANTE

Guindillas, pimientos (rojos, verdes, picantes, morrones), ajís, chiles (chipotle, serrano, habanero, árbol, jalapeño, u otros, hasta más de veinte variedades, tan sólo en México), páprika, pimentón, pimienta de Cayena, salsa de tabasco, goulash, etcétera, tienen una característica común: su mayor o menor acción picante, característica de su sabor y uso, frecuentemente como especias. ¿A qué se debe ello?

El pimiento silvestre, origen de todas las actuales variedades cultivadas, tiene su origen en Colombia. Cristóbal Colón introdujo el pimiento en España en 1493, procedente de Haití, siendo cultivado actualmente en diversas regiones áridas y secas del sur de Europa, América Central, la India y Asia Central. Respecto a su clasificación científica, los pimientos son especies y variedades del género *Capsicum*, de la familia *Solanaceae*.

VARIEDADES. Existen más de una decena de especies diferentes. El pimiento rojo común es el *Capsicum annum*. La variedad roja de fruto alargado y curvo es el *Capsicum annum longum*; el pimiento morrón rojo o verde corresponde a la variedad *Capsicum annum grossum*, y el chile a partir del cual se elabora la salsa de Tabasco es el *Capsicum frutescens*. El fruto suele ser una baya que encierra bastantes semillas, que, dependiendo de la variedad se conocen como pimiento, guindilla, chile o ají, consumiéndose cocinado, o incorporado a salsas y encurtidos. Los pimientos menos picantes o dulces se presentan en variedades, colores (rojo, amarillo y verde), formas y tamaños muy diferentes. Con la carne seca molida del pimiento dulce se elabora el pimentón. En América se cultivan preferentemente las variedades picantes, llamadas chiles o ajís.

La especie más picante la constituyen los frutos maduros de las diversas variedades del *Capsicum frutescens*. Sus bayas, de menor tamaño que los pimientos, poseen diversas formas, según la variedad, y diferentes tonalidades rojas, tras su secado. El chile de árbol, es la planta de la que se deriva la pimienta de Cayena, que se obtiene moliendo guindillas secas, creciendo en América Central y del Sur. La base de la salsa de Tabasco es una guindilla roja muy picante. En nuestros días la guindilla se cultiva en la mayor parte de los países tropicales, en forma de arbusto vivaz de más de un metro de altura, mientras que en Europa suele ser una planta anual de invernadero.

CAPSICINA. La capsicina es el componente responsable del comportamiento picante, en mayor o menor grado, de los frutos de la familia *Capsicum*, localizándose, fundamentalmente, en sus semillas y membranas. Es un compuesto orgánico de nitrógeno de naturaleza lipídica, frecuentemente clasificado, de forma errónea, como un alcaloide. El nombre fue aplicado, en 1876, a un compuesto incoloro aislado de la oleorresina del *Capsicum*. En los años 60 el compuesto natural fue adecuadamente caracterizado.

Su fórmula molecular se corresponde a C₁₈H₂₇NO, poseyendo un color rojo-naranja, pudiéndose almacenar durante años en forma estable. La capsicina purificada,

diluida cien mil veces, sigue siendo tan activa que aún es capaz de producir ampollas en la lengua. La capsaicina es la responsable de la sensación de ardor, e incluso dolor, en la mucosa oral. Estimula las secreciones gástricas y, si se usa en demasía, ocasiona inflamación. Se sabe que esta molécula es capaz de actuar sobre fibras no mielinizadas delgadas, activando a ciertas subpoblaciones de neuronas sensoriales. La capsaicina también posee cualidades descongestivas y, a concentraciones adecuadas, favorece en el cerebro la producción de endorfinas, que son moléculas que promueven la sensación de bienestar.

Debido a sus acciones específicas la capsaicina es utilizada en los laboratorios de investigación neuronal ya que, dependiendo de su dosis puede provocar efectos analgésicos, antiinflamatorios o, por el contrario, favorecer la muerte neuronal. Asimismo, ha permitido definir las funciones eferentes de las neuronas sensoriales peptidérgicas.

También el estudio de las acciones selectivas neuronales de la capsaicina está ayudando al progreso del conocimiento de ciertas funciones neuronales. Aunque ello parezca extraño, la capsaicina, por sí misma, es una molécula sin sabor ni olor. Sus acciones se ejecutan a través de su reconocimiento por parte de una proteína receptora, que no es específica para ella, sino que también efectúa otras funciones de reconocimiento.

Al estimularse el receptor de la capsaicina se facilita la entrada de iones calcio a las células, a través de canales específicos (fenómeno de despolarización de las membranas celulares). Ello significa una especie de mensaje, que es transportado hasta el cerebro donde es traducido en forma de sensación de quemazón o ardor. Muy recientemente, investigadores de la Universidad de California, en San Francisco, han sido capaces de identificar y clonar al gen responsable de codificar la síntesis de la proteína receptora de la capsaicina. Este receptor se conoce con el nombre de receptor **vainilloide subtipo I**, y no se trata de un receptor específico sólo para la capsaicina, sino que es un receptor doloroso general, que responde, por ejemplo, al calor, tal como se ha demostrado en investigaciones realizadas con cultivos celulares.

Según parece, la exposición prolongada del receptor al ligando (la capsaicina) puede llegar a matar las fibras transportadoras de la señal hasta el cerebro. Posiblemente, esta es la razón de que las personas que ingieren mucha cantidad de sustancias picantes sean más resistentes a su acción. Simplemente les llega menos señal a su cerebro porque previamente han ido destruyendo, con el consumo elevado de picantes, a las neuronas correspondientes transportadoras de la señal hasta el cerebro, donde esa señal se traducirá en sensación. Esa destrucción neuronal pudiera tener aspectos positivos ya que podría ayudar a mitigar otras sensaciones dolorosas que fuesen estimuladas a través de la activación del receptor común con la capsaicina.

En todo caso, en el ámbito biológico nos podemos hacer varias preguntas que todavía no tienen respuesta: ¿por qué poseemos un receptor tan sensible para un compuesto tan exótico como la capsaicina?, ¿existe alguna otra sustancia que sea parecida a la capsaicina, que pueda poseer un papel fisiológico definido, para la que se justificase la existencia de ese receptor común?. En resumen, es interesante comprobar como del análisis molecular de una sensación, como es la originada por el carácter picante de ciertas variedades de pimientos y guindillas, se pueden derivar resultados interesantes para profundizar en la comprensión de los complejos procesos neuronales cerebrales.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Es sabido que el doble premio Nobel Linus Pauling defendía la conveniencia del consumo de altas cantidades de vitamina C como medio preventivo contra patologías diversas, desde los resfriados al cáncer. Muchos especialistas en Nutrición están de acuerdo con ello. Sin embargo, en este caso, también los excesos parecen ser contraproducentes. Científicos de la Universidad de Leicester han demostrado que en las personas sanas que ingieren 500 mg diarios o más de vitamina C (la cantidad normal recomendada son 60 mg diarios), la vitamina puede actuar como un prooxidante, en lugar de un antioxidante, favoreciendo la producción de sustancias mutagénicas como la 8-oxoadenina.

8. LA SAGRADA SOJA

Shen Nung (cuyo significado chino es el de Divino esposo) fue el segundo de los míticos emperadores chinos. Vivió en el siglo 28 antes de Cristo y según ciertos relatos nació dotado con cabeza de toro y cuerpo humano. Cuentos maravillosos relatan que era capaz de hablar sin descanso durante tres días, andar durante siete y capaz de labrar un gran campo a la edad de tres años.

Dejando aparte sus aspectos míticos, el emperador Shen Nung estableció una sociedad agrícola estable en la antigua China al inventar la carreta y el arado, domesticar el buey, uncir los caballos o enseñar a preparar terrenos cultivables con incendios. Su catálogo de 365 especies de plantas medicinales tuvo un gran valor. Y su aprecio por la soja le llevó a declararla como una de las cinco cosechas sagradas. Es curioso que las propiedades beneficiosas de la soja cobren ahora total actualidad, casi cinco mil años después, al conocerse algunos de sus excelentes beneficios para la Salud.

HISTORIA. Las plantas silvestres precursoras de la soja crecían, hace miles de años, en el este asiático. Las virtudes culinarias de sus semillas fueron pronto apreciadas y los cultivos se extendieron a Corea y el Sudeste asiático. Los misioneros budistas se encargaron de diseminar su uso en el Japón, en forma de *tofu*, en el siglo VIII d.C. Posiblemente, en el siglo XVI, los viajeros y misioneros europeos las introdujeron en Europa. En América fue el propio Benjamin Franklin quien propulsó que semillas procedentes de Londres fueran plantadas en Filadelfia, hacia el año 1770. Y uno de los grandes defensores americanos de la soja fue John Harvey Kellogg, médico y vegetariano, celebre, asimismo, por el desarrollo comercial de los copos de cereales.

Actualmente la mayoría de la soja se consume en Asia, pero se produce en Occidente. Concretamente la mitad de la producción mundial, unas 140 millones de toneladas métricas, se cultiva en los Estados Unidos, destinadas tanto al consumo animal como al humano.

Los alimentos basados en la soja son muy variados y versátiles pudiéndose agrupar en varias categorías. La primera es la de las semillas, que se pueden cocinar verdes o bien secas, tras ser rehidratadas. Otras formas, que se pueden denominar tradicionales, incluyen a la leche de soja y a alimentos tan diferentes como: tofu, okara, yuba, tempeh, miso y salsa de soja, sin olvidar al popular aceite de soja. Posiblemente el tofu es el más tradicional y en Oriente es casi un alimento sagrado (en Japón se le llama o-tofu, que significa "honorable tofu" y cada japonés consume anualmente más de 25 kilos del mismo). Se obtiene añadiendo sal a la leche de soja hasta que ésta se corta o precipita, prensando los coágulos correspondientes, de una manera que recuerda a la producción de nuestros requesones. Actualmente, en todo el mundo son muy utilizadas como aditivos alimentarios la harina y la proteína de soja. Esta última se obtiene de aquella, una vez desprovista de la parte grasa que se extrae como aceite.

NUTRICIÓN. Las propiedades nutritivas de la soja son de gran interés. La soja es una planta leguminosa que produce, por hectárea, más proteína utilizable que ningún otro tipo de cosecha. Las semillas contienen una proporción muy alta de proteínas, que representan un 35% de su contenido calórico total. Y lo mejor de todo es que la calidad de sus proteínas es muy alta, equivalente a las de las proteínas de origen animal. La soja, asimismo, es muy buena fuente de vitaminas B, especialmente vitamina B₆ y ácido fólico. La mayor parte de los productos de la soja, y en especial el tofu, contienen altas proporciones de calcio. Su contenido en hierro también es alto y el problema de la absorción del hierro puede resolverse con la ingesta simultánea de alimentos ricos en vitamina C, como puede ser una naranjada.

Respecto al resto de legumbres la soja es única por su alto contenido graso. Además, la mayor parte de esta grasa consiste en ácidos grasos insaturados, careciendo de colesterol. La soja es una de las pocas fuentes vegetales ricas en ácido linolénico, un ácido graso del tipo **omega-3**, esencial en nuestra alimentación, que abunda en el pescado y el aceite de pescado. No es extraño, pues, que la soja se haya hecho popular en buena parte del mundo por sus versátiles características nutricionales. A todo ello se añade, ahora, la evidencia creciente de su potencialidad para reducir el riesgo de ciertas enfermedades crónicas, especialmente el cáncer, las enfermedades cardíacas y la osteoporosis.

SALUD. Entre los componentes no nutritivos, característicos de la soja, se encuentran un grupo de sustancias isoflavonas, que son una especie de estrógenos vegetales, fitoestrógenos, que poseen una acción estrogénica muy pequeña comparada con la de los verdaderos estrógenos corporales. Sin embargo, son buenos competidores de los estrógenos bloqueando sus receptores específicos celulares, reduciendo, de este modo, la acción estrogénica.

Se cree que en este mecanismo radica la comprobada acción protectora, al menos parcial, de la soja respecto al cáncer de mama, en las mujeres. Otras isoflavonas de la soja, como la genisteína, por sí solas, con independencia de su actividad antiestrogénica, son capaces de inhibir los cultivos de células cancerosas. Aunque hacen falta más estudios, los científicos opinan que un servicio de soja diario (soja entera, harina de soja, tofu, leche de soja, etc.) es capaz de reducir significativamente el riesgo de contraer ciertos tipos de cánceres.

Respecto al sistema cardiovascular, desde 1967 se han realizado casi un centenar de investigaciones que señalan que las proteínas de la soja reducen el colesterol hasta un 15% más que las dietas tradicionales que limitan la ingesta de grasas y colesterol. El efecto es más ostensible en las personas cuya colesterolemia es alta (más de 240 mg por decilitro) y para que tenga lugar se necesitan ingestas diarias de 25-50 gramos de proteína de soja. Las proteínas de la soja también reducen la velocidad de la oxidación con oxígeno del colesterol (factor muy importante en la génesis de las aterosclerosis). Además, la isoflavona genisteína disminuye la agregación plaquetaria.

Respecto a la osteoporosis los efectos también son muy favorables. Se sabe que las proteínas animales, ricas en aminoácidos azufrados, favorecen la descalcificación al estimular la eliminación urinaria del calcio. La sustitución de esas proteínas por las de la soja inhibe ese proceso y ayuda a conservar el calcio corporal. Aparte de ello, una taza de semillas de soja, por sí sola, contiene una cuarta parte de los requerimientos necesarios de calcio, en una forma fácilmente absorbible.

Además, las isoflavonas de la soja inhiben el proceso de resorción (destrucción) ósea. Otros muchos efectos favorables de la soja se están descubriendo continuamente afectando, por ejemplo, a un mejor funcionamiento renal, al alivio de las molestias menopausicas, etcétera, por lo que no podemos, por menos que rendirnos ante la sabiduría del emperador chino Shen Nung al considerar la soja, hace casi cinco mil años, como una cosecha sagrada.

ARTRITIS

En un reciente número de la revista médica

Inflammation se publica una investigación que puede suponer una puerta de esperanza futura para el tratamiento la artritis inflamatoria. Se trata del descubrimiento de que una enzima natural corporal, denominada endopeptidasa neutra. La enzima reduce algunos de los efectos de la artritis inflamatoria, al hidrolizar ciertos péptidos, como la bradiquinina, ligados al proceso inflamatorio, al dolor y a la ruptura tisular. La infiltración de esta enzima en el liquido sinovial de las articulaciones afectadas produjo efectos muy positivos, si bien la solución ideal pasaría por la terapia génica de las células sinoviales, a las que se les insertaría el gen de esa enzima.

Otra prometedora investigación relacionada con la artritis reumatoide se publica en el último número de la prestigiosa revista **PNAS**. Los investigadores han usado virus desactivados del resfriado para introducirles genes que codifican a formas ligeramente alteradas de los receptores de las proteínas interleuquina 1 y del factor alfa de necrosis celular (la superproducción de estas proteínas es característica en la artritis reumatoide). Los virus inactivos, alterados genéticamente, hicieron llegar esos genes a las células blancas sanguíneas y a todas las articulaciones afectadas en el modelo animal utilizado (conejes con artritis inducidas), reduciendo los efectos de esas proteínas, consiguiendo un efecto muy positivo. Pronto se investigará en

9. UN BLOQUEO ESPERANZADOR

Los periodistas, frecuentemente, solían preguntarle a D. Severo Ochoa si la cura del cáncer podría ser una realidad cercana. A lo que, con su sensatez habitual, nuestro gran Premio Nobel acostumbraba contestar señalando la imposibilidad de una respuesta hasta tanto no existiesen los conocimientos suficientes derivados de una intensa investigación molecular sobre los múltiples y complejos factores que intervienen en la carcinogénesis.

¿Ha llegado el momento de la respuesta?. Durante la presente semana los medios de comunicación se han hecho eco de unas investigaciones sobre los efectos bloqueantes respecto al cáncer de dos sustancias que algunos han calificado de milagrosas, la **angiostatina** y la **endostatina**.

Lo cierto es que, tras la publicación de un reportaje al respecto en el New York Times Sunday, las empresas farmacéuticas que están financiando estas investigaciones y fabricando esos productos, han sufrido un espectacular incremento en las cotizaciones bursátiles de sus acciones, que llegaron a cuadruplicarse en un día. También puede ser curioso que ello ocurra ahora, si se tiene en cuenta que la publicación principal sobre este tema, realizada por el Dr. Judah Folkman y sus colegas se había realizado hace tiempo, concretamente en el número del 27 de noviembre de 1997 de la revista **Nature**. Es lícito, pues, que nos preguntemos sobre los verdaderos límites de la noticia que, en todo caso, no debe dar lugar a precipitadas esperanzas inmediatas poco fundamentadas.

ANGIOGÉNESIS. Realmente el análisis antes citado de Severo Ochoa, como casi todos los suyos, era muy certero. Actualmente nuestros conocimientos genéticos – moleculares sobre este problema son muchísimo más profundos y extensos que los de hace tan sólo una década. Y más que del cáncer, que es la etapa tumoral final, hemos de referirnos a la carcinogénesis, proceso muy complejo que se realiza en un número indeterminado de etapas, clasificables como de INICIACIÓN (en ellas se producen, entre otros procesos, la activación de protooncogenes hasta oncogenes), de PROMOCIÓN (en la que la lesión inicial se fija mediante la supervivencia y proliferación de las células afectadas, con la participación de agentes promotores), de PROGRESIÓN (con el crecimiento autónomo del tumor) y de METÁSTASIS (con la diseminación y extensión a otros órganos y tejidos). En estas últimas etapas tiene una importancia esencial la ANGIOGÉNESIS, proceso consistente en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos producidos a partir del crecimiento y ramificación de los vasos ya preexistentes.

Por medio de la angiogénesis el tumor maligno crea su propio sistema de suministro de sangre, que transporta hasta las células cancerosas los nutrientes y sustancias precisas que facilitan su crecimiento y proliferación. Por ello, hace tres décadas el Dr. Judah Folkman, de la Harvard Medical School, comenzó a especular sobre la posibilidad de luchar contra la carcinogénesis, bloqueándola, mediante actuaciones que dificultasen la angiogénesis.

BLOQUEADORES. El problema consiste, pues, en encontrar bloqueadores adecuados para la angiogénesis. La carrera en su búsqueda es muy intensa. En ella, actualmente, están implicadas numerosas empresas farmacéuticas biotecnológicas internacionales, entre ellas ENTREMED, GENENTECH, BRITISH BIOTECH, AGORON PHARMACEUTICALS, HYBRIDON, LIGAND, SUGEN, REPLIGEN, IXSYS, MERCK, ROCHE, ABBOTT, GENETICS INSTITUTE, SMITH KLINE BEECHAM y BRISTOL-MYERS-SQUIB CO.

El crecimiento de un tumor es parecido al de un árbol que se va ramificando. Un árbol produce y distribuye a su alrededor sustancias inhibitoras del crecimiento que impiden que otros árboles nazcan y se desarrollen demasiado cerca, compitiendo por los mismos nutrientes. ¿Sucederá igual con los tumores?.

Efectivamente así es y, en estos casos, los inhibidores de crecimiento evitan la demasiada proximidad de las células hijas cancerosas respecto a la célula parental. Además, algunos de los inhibidores ejercen su acción bloqueando la formación de los nuevos vasos sanguíneos, es decir, mediante la paralización de la angiogénesis. Uno de los primeros inhibidores de esta clase descubiertos, hace unos años, fue la **trombospondina**.

En el laboratorio del Dr. Folkman, sus colaboradores, en los últimos años, han estado investigando metódicamente estos inhibidores, y en colaboración con la empresa EntreMed Inc. descubrieron las sustancias **angiostatina** y **endostatina** y redescubrieron la **talidomida** (tristemente célebre hace unos años por sus efectos mutagénicos durante el embarazo). La talidomida ya se encuentra en la etapa de ensayos clínicos anti-angiogénesis. Respecto a las otras dos sustancias, son proteínas, y forman parte de un sistema bioquímico corporal que regula, en general, el crecimiento de los pequeños y nuevos vasos sanguíneos, por ejemplo, cuando ocurre una pequeña herida. La angiostatina es una porción de un producto circulante sanguíneo normal, el plasminógeno. Y la endostatina es un pequeño fragmento de un colágeno conocido como colágeno 18, que se encuentra normalmente en el cuerpo, alrededor de los vasos sanguíneos.

RESULTADOS. Las investigaciones se han realizado, hasta ahora, sobre ratones. Se espera que los ensayos sobre humanos puedan comenzar en unos doce meses. En el caso de los ratones, en uno de los primeros experimentos, recibieron cánceres de pulmón trasplantados, tras lo cual se trataron durante 25 con la mezcla de las dos sustancias. Los tumores sufrieron una regresión total y cuando los ratones fueron sacrificados, a los 11 meses, estaban libres de tumores. Otras pruebas posteriores han demostrado la posibilidad de que ello perdure durante la vida entera normal del animal. Mejor aún tras un cierto número de ciclos de tratamiento los tumores ya no crecían después sino que permanecían “dormidos”.

Otra gran ventaja del tratamiento es que las drogas atacan a las células endoteliales de los vasos sanguíneos, no a las propias células cancerosas. Estas mueren al no disponer de nutrientes. Por tanto, el nuevo enfoque no ataca ni destruye directamente a las células cancerosas de los ratones, no cura el cáncer, pero las células cancerosas terminan muriendo. Y otra consecuencia beneficiosa es que no se produce el conocido fenómeno, característico de la quimioterapia contra las células cancerosas, conocido como **resistencia a las drogas**, asociado a la inestabilidad genética de tales células cancerosas, ya que las células endoteliales, mucho más estables, no desarrollan esa resistencia.

Los datos, pues, son muy positivos, pero son datos sobre ratones. ¿Qué sucederá en los humanos?. Antes de declararlas como drogas milagrosas hay que realizar profundos estudios clínicos, ya que, en el pasado, sustancias eficaces para distintas patologías de ratones han resultado ineficaces en humanos. En cualquier caso, ya está en marcha la producción biotecnológica de cantidades suficientes de estas dos sustancias para ser utilizadas, dentro de unos meses, en ensayos humanos y las compañías ENTREMED y BRISTOL-MYERS-SQUIBB están invirtiendo más de 100 millones de dólares en su desarrollo y en el de la talidomida.

10. INMUNOLOGÍA, CIENCIA PARA LA ESPERANZA

En un futuro próximo, ¿podremos anular o controlar los efectos de los procesos alérgicos?, ¿venceremos a los fenómenos de rechazo?, ¿constituirán una realidad práctica los xenotrasplantes?, ¿dominaremos a los agentes infecciosos de múltiples enfermedades?, ¿podremos controlar a las enfermedades de origen vírico, como las hepatitis o el SIDA?, ¿será posible, incluso, desarrollar armas eficaces contra las células cancerosas?.

Para ser precavidos contra un exceso de optimismo podemos recordar la sentencia de Rene Dubos: *“Aunque puede que nunca sea posible alcanzar la verdad absoluta, sin embargo, cada uno de nosotros puede añadir una pequeña piedra en la estructura del conocimiento, y de todos estos esfuerzos realizados emerge algo grande”*. Y de lo que no cabe duda, es que para alcanzar una respuesta de carácter positivo para todas y cada una de las preguntas anteriores dependeremos, en gran manera, de los avances de la Inmunología, que viene aportando grandes piedras en la construcción del conocimiento preciso que permitirá algún día contestar afirmativamente a esas preguntas. Pero el estudio del sistema inmune no es fácil, ya que no radica en un órgano concreto, sino que es un sistema diseminado.

INMUNOLOGÍA. El sistema inmune de los vertebrados produce una respuesta a los estímulos de todo aquello que es reconocido como extraño. La respuesta es específica y la causa origen es almacenada en la memoria del sistema inmune. Los virus, bacterias, hongos y parásitos ponen en marcha el mecanismo. Pero también lo hacen las propias células corporales alteradas, tales como las cancerosas. O moléculas y estructuras con diferentes complejidades (antígenos).

En la respuesta inmunológica participan células específicas del sistema inmune, como los linfocitos. La **inmunidad celular**, relacionada con la destrucción de organismos extraños, está mediada por los linfocitos T (leucocitos), que, según sus funciones, se clasifican en células citotóxicas T, células auxiliaoras T y células supresoras T. En cuanto a la **inmunidad humoral**, se debe principalmente, a la actividad de los linfocitos B, a través de sus anticuerpos. En cuanto a la **memoria** del sistema inmune, se basa en las llamadas **células memoria**, que se derivan de cualesquiera de las células específicas ya mencionadas

Aunque el término Inmunología comenzó a usarse en 1909, su base científica es anterior, en buena parte debida a las aportaciones de los conocidos como los **tres gigantes** de la Inmunología: Pasteur, Landsteiner y Burnet. Ya en 1798 Jenner realizó las primeras vacunaciones, pero hasta casi un siglo después, en la era Pasteur, no se desacreditó la teoría de la generación espontánea, ni se demostró que no era necesario que los agentes productores de la inmunidad fuesen organismos vivos. Ello permitió

fabricar vacunas atenuadas contra en ántrax, la rabia o el cólera. Y, entonces, fueron naciendo conceptos como antígeno, anticuerpo, sistema de complemento, virología, etcétera.

En el siglo actual numerosos inmunólogos han sido galardonados con el premio Nobel. Recordaremos tan sólo a tres de ellos. En 1901 fue concedido el primero a von Bering, padre de la sueroterapia, quien demostró que las toxinas diftérica y tetánica podrían usarse para transferir de un modo pasivo una resistencia a esas enfermedades. En cuanto al anteriormente citado Lansdteiner, Nobel en 1930, sus investigaciones permitieron descubrir los grupos sanguíneos AB0, requisito previo para poder realizar transfusiones de sangre seguras. El **tercer gigante**, Burnet, fue Nobel en 1960, y desarrolló la **teoría de la selección clonal**, la de la producción de anticuerpos, así como la demostración de que el rechazo de los injertos se debe a causas inmunológicas.

NOBELES. Dentro de unos días van a coincidir en España los también Nobel profesores Jean Dausset y Cesar Milstein. Concretamente lo harán en Murcia, desde el 20 al 22 de mayo, de 1998, en el XXIV Congreso de la Sociedad Española de Inmunología, sociedad presidida por el inmunólogo y bioquímico de la Universidad de Córdoba profesor José Peña. El Comité Organizador, dirigido por la Dra. María Rocío Álvarez López, jefa del Servicio de Inmunología del Hospital Virgen de la Arrixaca, ha preparado un programa que iniciará el profesor Milstein con su conferencia sobre "**Diversidad y diversificación de anticuerpos**". En otras secciones se tratarán los aspectos más actuales de Inmunología, incluyendo los de diferenciación celular, tolerancia, apoptosis, autoinmunidad, inmunodeficiencias, alergias, infecciones, inflamaciones, transducción de señales, citoquinas, etcétera.

Los profesores Dausset y Milstein son merecedores de todo tipo de reconocimiento. Los estudios de Dausset sobre los MHC en humanos (antígenos mayores de histocompatibilidad, que son como nuestro carné de identidad biológico), en su momento, revolucionaron el mundo de los trasplantes, permitiendo el extraordinario desarrollo de la Inmunología Clínica y derribando las fronteras entre lo básico y lo aplicado, permitiendo el desarrollo de una verdadera Medicina moderna. En cuanto a Milstein, su aportación del método de producción de los anticuerpos monoclonales ha permitido profundizar en la ontogenia del sistema inmune y en las funciones de los MHC respecto a la maduración y selección de los linfocitos y de los mecanismos íntimos de su actuación.

ESPERANZAS. Actualmente el vertiginoso desarrollo de la Inmunología está íntimamente ligado al progreso de los campos más relacionados con ella, especialmente con el de la Biología Molecular. Por ejemplo, el conocimiento del papel de la **tolerancia inmunológica** es un reto para poder controlar la inmunorregulación orientada hacia la aceptación de injertos, o en la lucha contra los tumores a través de fármacos y vacunas. Y, con toda seguridad, el conocimiento de los mecanismos del **escape tumoral al sistema inmune** ayudarán a desarrollar nuevas terapias basadas en la construcción de vacunas individuales específicas.

Entre los grandes descubrimientos recientes de la Inmunología se pueden señalar los de las moléculas de adhesión, el de las segundas señales que intervienen en la estabilización de las respuestas inmunitarias, las causas moleculares de ciertas inmunodeficiencias, o la posibilidad de clasificar y conocer mejor a los distintos tipos de

moléculas de interleuquinas, algunas de las cuales actúan como verdaderas hormonas del sistema inmunitario. También el descubrimiento de los receptores de inhibición y de activación de las células conocidas como NK o **células naturales matadoras**. No menos posibilidades ofrece la profundización en fenómenos como el de la **apoptosis**, o muerte celular programada ("suicidio celular"), que representa un papel importantísimo en la homeostasis del sistema inmune.

Todo ello, junto con otras muchas posibilidades, hace que podamos considerar a la Inmunología como una Ciencia joven, pero con unos descubrimientos ya realizados, y unas posibilidades tan interesantes que, sin duda, podrían permitirnos calificarla como Ciencia para la esperanza. Por ello es llamativo y arcaico que en algunas de nuestras Facultades universitarias de carácter biomédico, incluyendo algunas Facultades de Medicina, la Inmunología no esté incluida ni siquiera como una asignatura dentro de su desarrollo curricular. Y ello contrasta tanto más en cuanto que la Inmunología española posee un buen nivel investigador contrastado internacionalmente.

VACUNAS EN AEROSOL

En un número muy reciente de la revista médica The New England Journal of Medicine investigadores de un estudio realizado en diversos hospitales americanos publican los excelentes resultados obtenidos con la vacuna antigripal trivalente aplicada en forma de aerosol nasal. Participaron en la investigación 1602 niños de 1 a 6 años, controlados en 10 centros diferentes, consiguiéndose una protección del 93% contra la gripe. Pero lo mejor es que, además, también se produjo una inesperada protección del 98% contra una complicación gripal común, la otitis media. Otra ventaja de la vacuna es que los virus que la componen crecen mejor en los pasajes nasales, más fríos, que en las temperaturas superiores existentes en el tracto respiratorio inferior, lo que se asemeja mejor al proceso natural de

11. MILSTEIN Y LOS HIBRIDOMAS

Los inmunólogos españoles han estado celebrando su XXIV Congreso de un modo relevante, con la participación de dos grandes premios Nobel de Medicina y Fisiología: el francés Jean Dausset y el argentino-británico César Milstein. Este último pronunció la lección inaugural del Congreso sobre la diversidad de las inmunoglobulinas.

Las aportaciones científicas de ambos galardonados son excepcionales. Dausset, descubrió en humanos el sistema de los antígenos de histocompatibilidad, sistema HLA, esencial en las tecnologías de los trasplantes de órganos. César Milstein, obtuvo los hibridomas, células híbridas productoras de anticuerpos monoclonales. Ambos, con sus logros, han marcado hitos señeros en la historia de la Medicina del siglo XX. Hoy nos referiremos a la persona y obra de César Milstein.

BIOGRAFÍA. César Milstein nació en Bahía Blanca, Argentina. Sus padres, de modesta economía hubieron de realizar grandes sacrificios para que sus tres hijos alcanzasen estudios universitarios. Se licenció en Química en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Buenos Aires, en 1952. Su interés científico se despertó en su época escolar, con la lectura de los trabajos de van Leeuwenhoek y de Pasteur. Por ello, fue lógico que se interesase por la química de los seres vivos, por la bioquímica.

Tras su licenciatura contrajo matrimonio y al año siguiente comenzó la tesis doctoral dirigida por el profesor Stoppani, catedrático de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, estudiando la cinética de la enzima aldehído deshidrogenasa. La tesis fue realizada sin ningún apoyo económico por lo que el matrimonio hubo de dedicar parte de su tiempo a los análisis clínicos para proporcionarse el sustento. Al finalizar el doctorado, en 1957, consiguió una beca del British Council, ampliando estudios, entre 1958 y 1961 en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Cambridge, donde también obtuvo otro doctorado. De vuelta a Buenos Aires, durante los dos años siguientes dirigió la División de Biología Molecular del Instituto Nacional de Microbiología.

GRAN BRETAÑA. Sin duda, el ambiente de los años 60 en Argentina no era buen caldo de cultivo para una investigación serena ni para el propio Milstein quien, durante su época de estudiante, ya había mostrado su espíritu luchador. Cuando se generalizó la persecución política de los intelectuales liberales y científicos y ello alcanzó al director de su propio Instituto, Milstein se trasladó inmediatamente y nuevamente a Cambridge, adoptando la nacionalidad británica, sin perder la argentina. Allí se reunió con Frederick Sanger con quien había colaborado en su anterior etapa británica. Sanger había recibido el premio Nobel de Química en 1958, por su determinación de la estructura de la hormona insulina y acababa de ser nombrado director de la División de Química de Proteínas del nuevo Laboratorio de Biología Molecular del Medical Research Council. Por cierto, en 1980, obtuvo un segundo Premio Nobel de Química por sus métodos de estudios químicos y biológicos de las moléculas de ADN.

Desde su llegada a Cambridge Milstein ha trabajado allí. En 1975, Milstein y Köhler, quien estaba en Cambridge con una beca posdoctoral, realizaron su trascendental descubrimiento de la obtención de anticuerpos monoclonales. Sin duda este descubrimiento será considerado como uno de los avances biomédicos más importantes del siglo XX.

HIBRIDOMAS. Era conocido que, tras la activación por un antígeno, una célula B sanguínea circulante (un linfocito B) puede multiplicarse, formando un clon de células plasmáticas, en el que cada una de las células clonales produce el mismo anticuerpo o inmunoglobulina o anticuerpo monoclonal.

Desde el punto de vista científico y médico era muy importante poder disponer de estos anticuerpos en grandes cantidades, pero los linfocitos son incapaces de ser cultivados *in vitro*. Por otra parte existía una condición en la que podía existir una gran cantidad de una inmunoglobulina simple en el suero sanguíneo. Ello ocurría al desarrollarse un mieloma múltiple (un cáncer de los linfocitos), una tumoración de una célula B simple, que prolifera formando un clon de células secretoras de inmunoglobulinas. Los mielomas, frecuentes en diversos animales de laboratorio, pueden cultivarse y multiplicarse indefinidamente, en contraste con las líneas celulares normales. Sin embargo, esos cultivos frecuentemente pierden la capacidad de producir inmunoglobulinas.

En esta situación Milstein y Köhler lograron fusionar linfocitos B de corta vida y altamente específicos, productores de anticuerpos, procedentes del bazo de un ratón inmunizado, con células cultivadas de mieloma, capaces de crecer indefinidamente, pero que habían perdido su capacidad de producir inmunoglobulina. La célula híbrida resultante, un **hibridoma**, simultáneamente poseía la capacidad productora de anticuerpos, propia de las células B, y la capacidad de multiplicarse indefinidamente, característica de las células del mieloma, pudiendo proporcionar así, mediante las selecciones previas oportunas, cantidades potencialmente ilimitadas de cualquier anticuerpo deseado. Esta verdadera revolución tecnológica en las ciencias biomédicas.

César Milstein recibía, en 1984, el premio Nobel de Medicina y Cirugía, junto con Nies K. Jerne y J.F. Köhler. El primero por "*las teorías relativas a la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune*", y Köhler y Milstein por el desarrollo y obtención de los hibridomas productores de los anticuerpos monoclonales. Antes y después de la concesión del Nobel la valía de César Milstein ha sido reconocida a través de un sinnúmero de distinciones y premios de las más prestigiosas Instituciones del mundo. La Fundación Nobel indicaba en la correspondiente presentación del galardón que la obtención de los anticuerpos monoclonales constituía el avance metodológico más importante realizado en el campo de la biomedicina en los años 70, permitiendo abrir nuevas posibilidades tanto en el campo de la investigación biomédica básica como en la aplicada, entre ellas ejemplos como los siguientes:

- Estudios detallados de la distribución de las diferentes funciones en diversos lugares de las moléculas de antígenos. Ello permite localizar relaciones de los elementos constituyentes de agentes infecciosos o en productos celulares como enzimas y hormonas, o en superficies celulares, etcétera.

- La consecución de un alto grado de purificación de sustancias, como en el caso del interferón, aprovechando la capacidad única de un determinado anticuerpo para enlazarse a un cierto antígeno.
- La caracterización diagnóstica de enfermedades, como las causadas por agentes infecciosos, identificando las adecuadas estructuras especiales celulares. O la distinción entre diferentes formas de tumores que, incluso, permiten seguir su desarrollo. También, la posibilidad de distinguir entre diferentes clases de células, como las blancas sanguíneas, lo que es importante en la caracterización de ciertas condiciones de inmunodeficiencias como la asociada al SIDA.
- Otra posibilidad diferente es la de la inmunización pasiva contra determinadas enfermedades, inyectando anticuerpos, en lugar de antígenos, o la aplicación, conocida con el nombre de “bala mágica”, uniendo el anticuerpo monoclonal adecuado a un fármaco tóxico o isótopo radiactivo, para que el anticuerpo reconozca y actúe sólo contra determinadas células, por ejemplo tumorales, que posean el antígeno hacia el anticuerpo correspondiente.
- La generalización de la tecnología de los anticuerpos monoclonales ha permitido en los últimos muchísimas aplicaciones, así como abrigar fundadas esperanzas en otras, sobre todo las dirigidas contra ciertas células cancerosas o contra las células inmunitarias que rechazan el trasplante.

MILSTEIN: VIDA Y OBRA

- **El mes de octubre es del otorgamiento de los premios Nobel. También es el mes de los cumpleaños de los premios Nobel Jean Dausset y de César Milstein. Jean Baptiste Gabriel Joachim Dausset nació en Tolouse el 19 de octubre de 1916. El Nobel de Medicina le fue concedido el 10 de octubre de 1980. En cuanto a César Milstein, nació en Bahía Blanca, Argentina, y el Premio Nobel le fue concedido el 15 de octubre de 1984. Por tanto, el mes de octubre le sienta bien a la Inmunología.**
- **Hijo de un modesto inmigrante judío en Argentina y de una maestra, que hubieron de realizar grandes esfuerzos para educar a sus hijos, César Milstein, durante su época de estudiante, fue un infatigable luchador en agrupaciones y sindicatos estudiantiles. Tras su licenciatura contrajo matrimonio con su esposa Celia y según sus propias palabras “disfrutaron durante un año entero de la luna de miel menos usual, pero más romántica posible”, por diversos países europeos, haciendo autostop, incluyendo, asimismo, dos meses de trabajo en un kibbutz en Israel.**
- **La obtención de hibridomas de ratón, productores de anticuerpos monoclonales es relativamente sencilla. La de hibridomas funcionales humanos es más difícil, bien porque las células de mielomas humanos no crezcan bien en cultivo o porque no den lugar a hibridomas estables. La infección de células B sanguíneas con el virus Epstein-Barr (causante de la mononucleosis) permite, a veces, que esos linfocitos se puedan cultivar y, con técnicas particulares, lograr una selección que permita la obtención de la inmunoglobulina humana monoclonal deseada.**

12. OBESIDAD: ¿GENES O HÁBITOS?

Una buena parte de la humanidad, en el Tercer Mundo, carece de los alimentos necesarios y se muere literalmente de hambre. Como contraste, en los países desarrollados la obesidad se convierte en uno de los problemas médicos más importantes. Su gravedad no remite con el tiempo, sino que se incrementa alarmantemente.

Recientemente se han hecho grandes avances científicos en el tema. La importante revista Science, en su número de esta semana, le dedica una atención especial con artículos escritos por los más afamados investigadores mundiales. Hoy comentaremos las causas de la obesidad. La próxima semana resumiremos las posibilidades de actuación al respecto.

En cualquier caso, el sobrepeso o la obesidad son situaciones crónicas serias que afectan a casi la mitad de la población en países como Estados Unidos. No se trata de una enfermedad simple, sino de un síndrome o conjunto de enfermedades que acarrearán múltiples complicaciones. Además, es una de las patologías más recalcitrantes al tratamiento y con mayores proporciones de fracasos, lo que significa un enorme costo en esfuerzos y en dinero, con resultados, por ahora, poco permanentes y brillantes.

EL PROBLEMA. Científicamente la obesidad se define de varios modos. Aunque no mide la grasa corporal sino el sobrepeso, el mejor de ellos es el recomendado por la Organización Mundial de la Salud, basado en el **índice corporal**. Se obtiene dividiendo el peso (en kilos) por el cuadrado de la altura (en metros). Así, una persona de 62 kilos y 160 cm poseerá un índice corporal de 62: (1,6 x 1,6) = 24,2. Un *peso saludable* corresponde a índices entre 18 y 25; un individuo es obeso si su índice corporal es superior a 30 y con índices comprendidos entre 25 y 30 se sufre de sobrepeso. Si el índice es superior a 35 la obesidad es de grado III, con peligros graves. Lo más preocupante es que, en muchos países, en los pasados 20 años se ha incrementado en casi la mitad el porcentaje de sobrepesos para los dos sexos y para todos los grupos de edad. Se podría, pues, hablar de una verdadera epidemia de obesidad. En España la situación es menos grave pero las tendencias son también preocupantes.

Las complicaciones médicas asociadas al sobrepeso u obesidad acortan notablemente la vida. Entre ellas figuran la diabetes, la hipertensión, altas lipidemias, enfermedades cardíacas, infartos, apneas durante el sueño e, incluso, algunas formas de cáncer. Los humanos hemos desarrollado excelentes mecanismos fisiológicos para defendernos contra la pérdida de peso pero, sin embargo, nuestros mecanismos fisiológicos son débiles para defendernos contra la ganancia de peso cuando los alimentos son abundantes.

Desde el punto de vista energético la Termodinámica es bien clara y tajante: todo depende del balance entre el gasto y la adquisición de energía. El gasto de energía al final se convierte en calor emitido (consecuencia de las actividades metabólicas, de transporte, nerviosas, etcétera) y en trabajo mecánico (actividad física). La adquisición de

energía es la derivada del catabolismo oxidativo de los alimentos que ingerimos. Si la salida de energía supera, iguala o es menor que la entrada de la energía ello se traduce, respectivamente, en pérdida, conservación o ganancia de peso. Desde luego, dos personas, semejantes físicamente, pueden distribuir su gasto energético de un modo diferente, entre calor y actividad física, por lo que para una misma intensidad de esta última, pueden necesitar diferentes ingestas energéticas. De ahí las diferencias individuales existentes, y la facilidad o la resistencia de algunas personas hacia la ganancia de peso.

HÁBITOS Y AMBIENTE. ¿Cuáles podrían ser las causas últimas de la obesidad?. Como este problema se ha intensificado en las últimas dos décadas y, presumiblemente, nuestros genes no han cambiado, hay que concluir en una necesaria e importante participación de los hábitos y el ambiente. Podríamos enumerar entre ellos:

- a) Disponibilidad de mayor variedad y cantidad de alimentos, más apetitosos, ofrecidos en porciones cada vez mayores.
- b) Mayores proporciones de grasas en muchos alimentos, más sabrosos, con lo que se consumen en mayor cantidad. Aunque en los últimos años ha bajado el porcentaje que representan las grasas en la ingesta calórica total, sin embargo, el total de gramos diarios de grasa ingeridos no se ha reducido, es decir, que se ha cambiado la distribución de los componentes de la dieta, pero globalmente la energía ingerida ha aumentado.
- c) La intensificación de la vida sedentaria, con una decreciente actividad física. Existen datos clínicos demostrativos de que la actividad física mitiga los efectos de las dietas ricas en grasa sobre el balance energético. Las experiencias se realizaron con personas libremente consumidoras de dietas clasificadas como bajas, medias y altas en grasas, bajo condiciones sedentarias o de actividad física activa. En cualquier combinación posible, lo importante fue la interacción de ambos factores: el positivo de la actividad física y el negativo del mayor contenido graso.

Cuantitativamente los factores de hábito o ambientales pueden responsabilizarse de casi un 50% del desarrollo de las obesidades por lo que las recomendaciones al respecto son evidentes: consumir cantidades limitadas de alimentos con menor contenido graso y energético y, sobre todo, incrementar la actividad física.

GENES Y SEÑALES. Aproximadamente otro 50% de la variación en los fenotipos relacionados con la obesidad humana parecen heredables. En modelos animales se han identificado diversas mutaciones monogénicas, de un solo gen, causantes de la obesidad o de su evitación. En humanos la situación es más compleja, con la interacción de múltiples genes. Las aproximaciones genéticas han sido variadas y entre los genes candidatos figuran ya unos 20, previamente identificados en investigaciones animales. Algunos de ellos están relacionados con la diferenciación de las células grasas, los adipocitos; otros lo son con las sensaciones relacionadas con la regulación del apetito, tales como la saciedad; otros con el balance energético (desacoplamiento, distribución de la energía entre calor y actividad física); y otros con la propia obesidad. Los estudios genéticos en humanos son complejos pues se necesitan series y familias muy extensas para establecer el grado de relación entre el gen o marcador sospechoso y el fenotipo considerado. Para cuantificar esa relación existen varios parámetros genéticos, encontrándose porciones genéticas muy interesantes, ligadas a la obesidad, ubicadas en los cromosomas 2 y 8.

Otro aspecto a destacar es el de localizar y conocer cómo actúan las señales moleculares que regulan la ingesta de alimentos. Entre ellas se encuentran los factores de saciedad modulados por los propios alimentos, de los que ya se han identificado varios. Su defectuoso funcionamiento o el no ser reconocidos por sus receptores correspondientes provoca que no llegue la señal de saciedad al cerebro, con lo que la ingesta alimenticia no se controlaría bien. Y otro lugar regulador importante es el sistema nervioso central, que se modula a través de señales catabólicas y anabólicas de las que se han identificado ya, de cada clase, a más de una docena, algunas de ellas reguladas, a su vez, por hormonas como la insulina o la recientemente descubierta leptina.

SUPERASPIRINA

La aspirina ejerce buena parte de sus efectos por inhibición de una enzima denominada ciclooxigenasa (COX). Desde 1991 se sabe que existen dos variedades de la enzima, COX-1 y COX-2. La aspirina inhibe las dos. El bloqueo de COX-2 mitiga el dolor y la inflamación, pero la inhibición de COX-1 provoca hemorragias estomacales. Ahora, los investigadores de la Universidad de Vanderbilt han desarrollado una "superaspirina", la APHS, que bloquea la COX-2 de un modo 60 veces más potente que la aspirina pero que, sin embargo, no afecta a la COX-1, es decir que no presenta los efectos perjudiciales hemorrágicos de la aspirina.

PROTEÍNAS CIRCADIANAS

Recientemente se ha publicado en la revista PNAS el hallazgo de dos proteínas CRY-1 y CRY-2 (criptocromos 1 y 2) que se encuentran en casi todas las células estudiadas, con la particularidad de que la CRY-1 se concentra en mayores cantidades en la zona cerebral que controla los ritmos circadianos, diarios. Se trata de unas proteínas fotoreceptoras con actividad fotoliasa participantes en procesos de reparación del ADN. Su existencia generalizada es compatible con el hallazgo reciente de que los ritmos circadianos podían modularse con la iluminación posterior de la zona de la rodilla, en las piernas.

13. OBESIDAD: ¿SE PUEDE COMBATIR?

Las dietas milagrosas no existen. Los “maravillosos” efectos de las cremas adelgazantes suelen ser meros engaños. Y ningún medicamento o sustancia consigue que el organismo humano se sustraiga a las leyes de la Termodinámica o que “queme” las grasas de una forma misteriosa, ajena a los postulados científicos.

Para perder peso, a medio o largo plazo NECESARIAMENTE la ingesta calórica ha de ser inferior al gasto o salida de energía. Los tratamientos y actuaciones que se dirijan a este fin han de tener sólidas bases científicas y lo positivo es que, en la actualidad, el avance de las investigaciones realizadas en el campo de los mecanismos del origen, desarrollo y regulación de la obesidad nos ofrecen nuevas perspectivas muy interesantes.

POSIBILIDADES. Los factores esenciales que participan en el desbalance energético causante de la obesidad y/o sobrepeso pueden resumirse en: 1. La ingesta energética o cantidad y clase de los alimentos con los que nos nutrimos; 2. El gasto energético o energía que usamos para realizar nuestras actividades útiles: físicas, metabólicas, nerviosas, iónicas, etcétera; 3. La transformación de la ingesta energética en gasto, ya que en este proceso una proporción importante de la energía se elimina como energía no utilizable, en forma de calor. Esta proporción puede variar individualmente, según diversos condicionamientos genéticos y metabólicos, por lo que, para una misma ingesta energética, en tres personas aparentemente muy iguales, el efecto, para una de ellas, puede ser distinto: para la primera una pérdida de peso, para la segunda el mantenimiento de su masa y, para la tercera, el desarrollo de sobrepeso, dependiendo ello, en cada caso, del porcentaje de la energía que se transforma en calor y no en energía útil.

Todo ello nos lleva a la conclusión de que el control de la obesidad o sobrepeso se podrá realizar en todos o cada uno de los siguientes niveles o procesos: 1. Cantidad total de la ingesta energética; 2. Cantidad total del gasto energético; 3. Distribución de este gasto energético entre energía útil y calor. Si ello es así, ¿cuáles son las armas disponibles para modular o regular esos procesos?.

HÁBITOS Y GENES. Ciertos cambios de hábitos pueden influir al respecto. Con ellos se conseguiría: 1. Reducir la ingesta energética total, disminuyendo la cantidad de alimentos ingeridos y su contenido en grasas muy energéticas; 2. Incrementar el gasto energético total a través de la realización de una mayor actividad física; 3. Modificar la distribución del gasto energético, favoreciendo su conversión en calor. Son evidentes cuáles serían las recomendaciones prácticas respecto a los dos primeros objetivos. En cuanto al tercero, carecemos de base científica para poder postular medidas de tipo práctico.

Algunos defensores de ciertas dietas, como las disociadas, opinan que tales dietas pueden favorecer cambios hormonales que hacen posible una distribución del gasto energético con más calor y menos energía útil, pero realmente no existen evidencias científicas que, por ahora, puedan justificar esta suposición.

En cuanto a los genes, los hallazgos van muy deprisa, y, por ahora, existe evidencia de la localización de, al menos, una veintena de ellos que guardan relación con el fenotipo humano de la obesidad. Estos genes pueden regular la producción o síntesis de diversos péptidos o proteínas con diferentes cometidos fisiológicos. 1. Modular el comportamiento alimenticio, favoreciendo o desfavoreciendo la atracción de un individuo hacia las grasas u otros alimentos; 2. Regulación del apetito, por ejemplo, a través de factores tales como los que favorecen la sensación de saciedad; 3. Control de procesos celulares como la diferenciación de los adipocitos (células almacenadoras de grasas) o el crecimiento muscular; 4. Alteraciones metabólicas del metabolismo de las biomoléculas, sobre todo las grasas; 5. Desacoplamiento energético por medio de hormonas y/o proteínas, reconocidas por receptores celulares específicos, cuya actuación favorece la transformación de energía en calor.

MEDICAMENTOS. La adecuada modificación de los genes reguladores de la obesidad sería la solución definitiva de este problema. Pero todavía no se conocen muchos de estos genes ni su modificación es factible en el estado actual de la Terapia Génica. Lo que sí es posible es el desarrollo de agentes terapéuticos antiobesidad que actúen sobre los productos de esos genes o sus cometidos. En este sentido, en la actualidad, se están estudiando más de 25 posibilidades diversas, sobre todo en la estimulación o bloqueo de receptores proteínicos específicos de los factores reguladores, dentro de tres campos activos diferentes: 1. Búsqueda de inhibidores de la ingesta energética: supresores de la sensación de apetito; 2. Aumentadores del gasto energético a través de desacopladores energéticos, tales como las recién descubiertas proteínas desacopladoras; 3. Estimulantes de la movilización y catabolismo de las grasas.

¿Cuál es, pues, la situación?. La FDA americana, debido a unos efectos laterales indeseables descubiertos, ha retirado a la previamente autorizada **fenfluoramina** como fármaco supresor del apetito, pero tiene aprobadas otras dos sustancias con el mismo efecto: la **fentermina**, que actúa sobre las neuronas adrenérgicas, y la **sibutramina**, cuya actividad es sobre las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas. En avanzada fase de aprobación está el **orlistat**, que es un inhibidor de la absorción intestinal de las grasas, y en plena prometedora investigación, en la fase clínica II, se sitúa otra posibilidad. Está relacionada con la **leptina**, una hormona que activa al receptor cerebral ob (obesidad), reduciendo la ingesta alimenticia e incrementando la movilización de las grasas. Se trataría, pues de suministrar leptina a la persona obesa. Pero ciertos obesos sí poseen suficiente leptina y lo que les falla es su reconocimiento. En estos casos se están desarrollando sustancias estimulantes capaces de activar el receptor de la leptina.

Aunque son precisas muchas investigaciones complementarias farmacológicas, fisiológicas y de comportamiento, los expertos opinan que el campo de las moléculas antiobesidad es uno de los más activos en la Farmacología, por lo que las nuevas y veloces aportaciones científicas al tema hacen esperar que en el futuro el tratamiento de la obesidad sea mucho más efectivo y con más brillantes resultados que los reducidos actualmente obtenidos.

SINDROME DE LA GUERRA DEL GOLFO

El "Síndrome de la Guerra del Golfo" es una misteriosa patología que ha afectado a numerosos excombatientes americanos de aquella operación militar, lo que se traduce en problemas de comportamiento y neurocognitivos, dolores articulares, inflamaciones, complicaciones pulmonares y fatiga crónica.

La controversia respecto a sus posibles causas es muy viva y en un reciente número de la revista Nature un equipo investigador israelita se hace eco y muestra los resultados de sus investigaciones a favor de que tanto un estrés traumático agudo como los componentes de las armas químicas y biológicas utilizadas alteran de forma bastante permanente el metabolismo del neurotransmisor acetilcolina, de modo semejante a la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa, radicando en ello la causa última del síndrome.

NITROSAMINAS Y TABACO

Hace unos pocos días en un número de la revista Chemical Research in Toxicology figura una muy amplia revisión en la que se analiza el papel importante que juegan las nitrosaminas en la aparición de cánceres ligados al tabaquismo. En contraste con otros carcinógenos, las nitrosaminas específicas del tabaco, no se han hallado en otros lugares, y son responsables de muchos cánceres de pulmón. Los metabolitos de estas nitrosaminas no sólo se encuentran en los fumadores sino incluso en la orina de los fumadores pasivos, lo que fortalece el argumento de que los fumadores pasivos también pueden sufrir cánceres de pulmón inducidos por el tabaco que fuman sus familiares, amigos o vecinos.

EMBARAZO Y TABACO

Se han realizado nuevas y más precisas investigaciones sobre los peligros del consumo de tabaco por parte de las madres embarazadas, que se publican en el número de junio del Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Aproximadamente la cuarta parte de las embarazadas son fumadoras. El problema no sólo es el de un escaso peso de los bebés. Las consecuencias son: daños en los fetos superiores a los que, por ejemplo, se ocasiona por el consumo de cocaína, centenares de miles de muertes fetales, graves problemas neurológicos en muchos recién nacidos, responsabilidad directa en alrededor del 50% de todos los casos del síndrome de muerte súbita infantil, etcétera. Es curioso que las publicaciones sobre el riesgo del tabaco representen únicamente el 50% de las dedicadas al alcohol y el 7% de las de las sustancias de abuso. Sin embargo, las consecuencias del tabaco, globalmente, matan 8 veces más que el alcohol y miles de veces más que las sustancias de abuso.

14. TUBERCULOSIS: LAS DOS CARAS

Margarita Gautier se constituyó en un símbolo desde que, en 1848, Alejandro Dumas, hijo, la hiciese protagonizar su novela “La dama de las camelias” convertida, cuatro años más tarde, en un gran drama teatral, “Camille”. Fueron legendarias las interpretaciones del personaje realizadas a finales del siglo pasado por la gran Sarah Bernhard. La historia fue inmortalizada por Giuseppe Verdi en su ópera La Traviata. Y los aficionados al cine siempre recordarán la versión cinematográfica protagonizada por Greta Garbo (Margarita) y Robert Taylor (Armando Duval).

Simbólicamente, Margarita revivía el mito de Manon Lescaut, la heroína creada un siglo antes por Prévost: la lucha de la mujer por el amor y por ser libre. En este caso su desgraciado final, presa de la tuberculosis, era un fiel reflejo de cómo, en el siglo XIX y comienzos del XX, se representaba este mal como una enfermedad que solía golpear a personas jóvenes, delicadas y sensibles, en lo más prometedor de sus vidas.

TUBERCULOSIS. Pero Margarita Gautier no sólo era un símbolo. Para crear el personaje, Dumas se basó en una “cortesana”, Marie Duplessis, cuyos padres eran porteros de un inmueble. Pero lo que a nosotros nos interesa es que, en esos tiempos, la tuberculosis era una enfermedad ampliamente extendida. Una enfermedad extraña: causada por un bacilo, pero muy dependiente de las situaciones de pobreza; exógena y a la vez endógena.

A mediados del presente siglo el milagro de los antibióticos hizo concebir la esperanza de su erradicación. Sin embargo, ello no ha sido así y, peor aún, recientemente se han disparado diversos sistemas de alarma alertándonos respecto a los nuevos peligros de un rebrote generalizado de la enfermedad, que ahora es más resistente a los tratamientos.

En realidad, la situación siempre ha permanecido peligrosamente larvada. Hace ocho años la OMS (Organización Mundial de la Salud) estimaba que, anualmente, se diagnosticaban cerca de ocho nuevos millones de casos de tuberculosis; que morían tres millones de afectados; que el 90% de ellos vivían en los países menos desarrollados. Todo ello hacía que, abarcando a todo el mundo, la tuberculosis constituyese la principal causa de muerte, originada por un organismo, entre las edades de 15 y 49 años. Esas aterradoras cifras, actualmente siguen estando vigentes e, incluso, incrementadas, de modo que, en 1993, la OMS llegó a declarar la situación ocasionada por la tuberculosis como de “**emergencia global**”.

ALARMAS. Actualmente se estima que, posiblemente, la tuberculosis ha infectado a una tercera parte de la población mundial y que, por término medio, una persona con tuberculosis infecta a otras 15 personas en el curso de un año. ¿Qué nuevos factores han obligado a que las autoridades sanitarias se pongan en guardia?. Uno de ellos es que los tratamientos contra el *Mycobacterium tuberculosis* no son sencillos, por lo que suelen ser incompletos en amplias zonas de nuestro planeta. Ello favorece que la situación de los

enfermos se haga crónica, así como que se desarrollen variaciones bacterianas más resistentes a los medicamentos.

En 1940 comenzaron a aflorar los primeros casos de bacterias resistentes a alguno de los medicamentos eficaces que existían. Actualmente la situación es bastante más grave: en un estudio auspiciado por la OMS, recientemente hecho público por el equipo investigador dirigido por el Dr. Ariel Pablos-Mendez, se ha demostrado que en la India ya el 13% de los casos son multirresistentes y que el actual porcentaje del 2-3% de resistencia múltiple existente en África, Brasil o Estados Unidos, tiende a aumentar rápidamente. La multirresistencia está presente en más de 35 países investigados. En pacientes que están en tratamiento más de un mes, se da un 36% de casos de resistencia a alguno de los cuatro medicamentos más comunes (isoniazida, estreptomycin, rifampina y ethambutol) así como un 13% de situaciones de multirresistencia.

La epidemia mundial de SIDA ha complicado el panorama, debido a la sensibilidad a la infección de tuberculosis que muestran esos enfermos. Peor aún, los responsables de la OMS reconocen los pobres resultados obtenidos en muchos países en la lucha eficaz contra una enfermedad que, además, ignora la existencia de fronteras entre las naciones, estando retornando a los países del Primer Mundo, como en una especie de venganza. Si la situación actual no mejora apreciablemente se calcula que hacia el año 2020 estarán nuevamente infectadas más de mil millones de personas, de las que morirán anualmente más de setenta millones.

Ante este preocupante porvenir ¿qué hacer?. Se han de desarrollar nuevas y mejores vacunas pero, hasta tanto ello no se consiga, bastaría con seguir fielmente el tratamiento que recomienda la OMS, basado en un régimen de seis meses, usando una combinación de cuatro medicamentos. Este tratamiento es capaz de curar totalmente más del 95% de los casos, con un costo individual inferior a 11 dólares, es decir, menor de dos mil pesetas. Sin embargo, el problema consiste en implementar estos tratamientos de forma eficaz en los países más pobres. Para lograrlo, la OMS reclama que se realice un gran esfuerzo mundial al respecto.

ESPERANZAS. Otra línea de esperanza hacia el futuro se abrió hace pocos días tras el anuncio realizado por un grupo de científicos anglo-franceses pertenecientes al Centro Sanger de Cambridge y al Instituto Pasteur de París. Han conseguido completar la secuenciación, el conocimiento molecular, de los más de cuatro millones de pares de bases que constituyen los más de cuatro mil genes del genoma del *Mycobacterium tuberculosis*. Es el segundo mayor genoma de un ser vivo secuenciado hasta la fecha, tras el más amplio ya conocido de la bacteria *Escherichia coli*. El bacilo de la tuberculosis procede evolutivamente de una bacteria del suelo que logró pasar a infectar a los bovinos. Hace unos 10.000 años, tras la domesticación del ganado, se produjo el salto desde los bovinos a la especie humana.

De los datos preliminares existentes se puede deducir que un buen número de los genes de la bacteria de la tuberculosis representan un papel importante para lograr evadir al sistema inmunológico humano. En muy breve plazo se va a completar la secuencia de otra variante bacteriana de la tuberculosis, todo lo cual hace albergar esperanzas de que la información que se obtenga, junto a los modernos avances de la ingeniería genética, facilitarán en un próximo futuro la consecución de nuevos fármacos y de nuevas vacunas contra la tuberculosis más eficaces que los actuales.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

En uno de los últimos números de la revista *International*

***Journal of Cancer*, se publica una interesante investigación dirigida por la Dra. Liliane Chatenoud, del Instituto de Investigación "Mario Negri" de Milán, en la que se han estudiado a unos 8.000 pacientes durante 13 años. Concretamente, los investigadores han analizado detalladamente la relación entre la ingesta de cereales o harina de cereales y la incidencia de diversos tipos de cáncer. Lo más significativo, y esperanzador, es el factor protector que representan las cáscaras de las semillas, encontrando que las altas ingestas de alimentos integrales derivados de granos o harinas sin descascarillar producen una reducción muy significativa de los riesgos de neoplasmas de diversas**



15. ÓRGANOS HUMANOS, ¿RENOVABLES?

Conforme los logros médicos avanzan en numerosos frentes, se va convirtiendo en uno de los problemas sanitarios más importantes del mundo el ocasionado por el deterioro irreversible de nuestros órganos más comunes: corazón, hígado o riñones. Por ejemplo, en los países del primer mundo, las enfermedades cardíacas causan unas 10 veces tantas muertes como las ocasionadas por la suma combinada del SIDA y el cáncer de pulmón.

La donación de órganos trasplantables resulta totalmente insuficiente para resolver el problema. Únicamente uno de cada seis potenciales pacientes llega a recibir el trasplante del órgano que precisa. En cuanto al xenotrasplante a humanos de órganos procedentes de animales genéticamente modificados, por hoy, sólo es una esperanza, una bella esperanza, que precisa de importantes descubrimientos científicos antes de que se pueda convertir en una realidad clínica cotidiana. Ante esta situación, ¿podría pensarse en la reparación de los órganos defectuosos e, incluso, en su nueva formación, dentro del propio cuerpo del paciente afectado?.

No se trata de un supuesto de ciencia-ficción sino que ya es un sólido proyecto científico-comercial en el que participan instituciones muy prestigiosas como lo son una interesante y prometedora empresa biotecnológica, uno de los centros investigadores de mayor calidad del mundo, y uno de los más famosos centros clínicos americanos. Lo mejor de todo es que los resultados preliminares están siendo muy prometedores.

LOS SOCIOS. ADVANCED TISSUE SCIENCES, de la Jolla, California, es una compañía biotecnológica que ha desarrollado una tecnología propia para fabricar productos tisulares humanos destinados a la reparación y al trasplante. Entre ellos, están ya comercializados en varios países el **Dermagraft(R)**, que es un tejido vivo humano sustitutivo permanente, usado en el tratamiento de las úlceras que se forman en las piernas de algunas personas diabéticas. También el **Dermagraft-TC(R)**, que se utiliza para recubrir temporalmente las quemaduras profundas.

El MIT (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) es uno de los mejores centros universitarios investigadores del mundo. Con unos diez mil estudiantes, hasta doce de sus profesores y médicos han sido galardonados con el Premio Nobel. Las patentes que se originan en sus centros superan a las de cualquier otra Universidad americana. Anualmente conciertan más de 70 acuerdos conjuntos con compañías privadas.

En cuanto al tercer socio, el HOSPITAL INFANTIL DE BOSTON, es el centro pediátrico (cubre desde el nacimiento a los 21 años de edad) de más alto nivel de Estados Unidos, formando parte de la Harvard Medical School, el conjunto pediátrico investigador más importante del mundo.

TECNOLOGÍA. Tan prometedores son los resultados previos que los responsables del proyecto acaban de obtener tres patentes (las 5.759.830, 5.770.193 y 5.770.417, respectivamente) que cubren la tecnología que se piensa aplicar. Las investigaciones en las que se basan estas patentes han sido publicadas en los últimos años en revistas científicas de gran calidad y consisten en hacer crecer *in vivo*, en el cuerpo, tejidos humanos vascularizados u órganos. Ello se consigue en dos fases. En la primera, en el laboratorio, se sitúan sobre un andamiaje tridimensional los oportunos cultivos celulares, que se alimentan y hacen crecer sobre ese armazón, que está hecho con sustancias biocompatibles y biodegradables (esto último si ello es conveniente para los fines perseguidos). Tras ello, la “plataforma” se implanta en el interior del cuerpo, en el lugar adecuado para efectuar la necesaria reparación o, incluso, sustitución.

Al exponer las posibilidades existentes, la doctora Gail Naughton, presidenta de la compañía ADVANCED TISSUE SCIENCES, se refirió a otros logros ya obtenidos por el grupo, relativos al crecimiento, a partir de unas pocas células, de una articulación de un dedo. También se han obtenido avances significativos en el crecimiento de válvulas y músculos cardíacos, así como en el de vasos sanguíneos. La clave, en todos los casos, consiste en recrear las condiciones del cuerpo humano, tanto las moleculares, las celulares, o las anatómico-fisiológicas. Por ejemplo, cuando hacen crecer un ligamento lo someten a un estiramiento lo más parecido al real, mientras que el tejido de cartílago se somete a presión para endurecerlo o el tejido arterial se hace pulsar.

PERSPECTIVAS. Las más inmediatas son las relacionadas con la piel y articulaciones, que presentan menos problemas de rechazo. En breve tiempo se espera que, para tratar lesiones deportivas, se podrán suministrar articulaciones cultivadas completas listas para ser implantadas, en un rango de tamaños “a la medida”, adaptables a cada paciente individualmente.

La tecnología también ha tenido ya éxito para promover crecimiento de hígados nuevos en ratas y perros así como para generar nuevos músculos cardíacos en animales. En cuanto a las posibilidades relacionadas con la sustitución de órganos humanos, he aquí algunas de las optimistas afirmaciones de la Dra. Naughton: *“La técnica tiene el potencial de hacer crecer un hígado en un recién nacido en un periodo de tres a cuatro semanas”; “se podrán usar células del paciente o las de otras personas compatibles, colocarlas en órgano defectuoso sobre el correspondiente armazón y permitir que se desarrollen hasta convertirse en tejido funciona”; “las aplicaciones más inmediatas podrían ser para pacientes con esclerosis hepáticas, daños hepáticos causados por alcohol o drogas, enzimopatías hepáticas, etcétera”, “podría usarse también para reemplazar partes de esófago, huesos o músculo cardíaco...Potencialmente, sería posible desarrollar cualquier órgano nuevo si se crean y controlan las condiciones correctas”.*

Si todo discurre adecuadamente, según las mejores esperanzas fundadas en los datos obtenidos hasta ahora, los investigadores esperan que los ensayos en humanos se podrían iniciar en unos dos o tres años, a los que habría que sumaren caso positivo, al menos otros tres años para poder obtener las autorizaciones precisas para su aplicación técnica.

La historia presente puede servirnos para hacer un par de reflexiones finales. En primer lugar, que los avances de las investigaciones básicas (en biología molecular, en factores controladores de la fisiología celular, en obtención de biopolímeros y en tantos otros campos), antes o después, redundan en aplicaciones concretas prácticas. Hay que fomentar estas investigaciones, sin excesivas prisas por sus consecuciones finalistas. En segundo lugar, la falsedad del establecimiento de barreras científicas formales artificiales. Difícilmente podrán encontrarse, dentro de la Medicina, campos aparentemente tan distanciados como el de la Biología Molecular y el de la Cirugía. Sin embargo, nuestros cirujanos del mañana, si quieren saber lo que realmente están haciendo, habrán de tener sólidos conocimientos de Biología Molecular y Celular. Y los biólogos moleculares y celulares, en sus investigaciones, se encontrarán más próximos a los problemas prácticos reales.

PARKINSON

En un número publicado recientemente de la revista Neurology investigadores del Medical College de la Universidad Thomas Jefferson de Filadelfia demuestran que una sustancia natural presente en las membranas celulares puede bien proteger o estimular la actividad celular cerebral por lo que ayuda a a detener o frenar el deterioro de los pacientes con la enfermedad de Parkinson e, incluso, a mejorar su situación. Se trata del gangliósido GM1, que se aplicó a 45 pacientes con esta enfermedad durante un periodo de 16 semanas de tratamiento. Los resultados positivos hicieron prolongar ese periodo otros dos años y ahora está en marcha una investigación más amplia al respecto. En animales de experimentación ya se ha comprobado que el GM1 aumenta los niveles cerebrales de dopamina y estimula el rebrote de terminales nerviosos.

16. ¡AAATTTCHISSS...!

Para la Real Academia Española las dos acepciones principales del adjetivo "común" son las de ordinario y vulgar. Pero en el caso del conocido resfriado "común" esta condición va acompañada de una serie de peculiaridades muy alejadas de lo ordinario y vulgar. Por el contrario su peculiaridad es grande y su investigación nos está descubriendo en los últimos meses una serie de circunstancias de gran interés.

El resfriado común es la primera causa de absentismo laboral y escolar. Para intentar remediar sus síntomas se gastan cantidades enormes de dinero. ¿Cuál es su causa? La contestación no es tan obvia como pudiera parecer. Lo que confirman numerosos estudios es su etiología vírica, por lo que los antibióticos no son útiles para combatirlo, a pesar de lo cual más del 60% de los pacientes con resfriados suelen ser tratados con antibióticos.

En un reciente estudio realizado por el Instituto Nacional de la Salud finlandés sobre varios centenares de universitarios, se ha llegado a identificar al agente infeccioso en el 70% de los afectados. Únicamente se dio el caso de un paciente que no poseyera una infección vírica aunque sí una bacteriana. En todos los demás casos siempre existieron infecciones víricas que incluyeron a coronavirus, virus A de la gripe, virus sincitial respiratorio y, sobre todo, a los grandes responsables del resfriado, los rinovirus. Como el resto de los virus conocidos su composición es una mezcla de proteínas y de ácidos nucleicos. Pertenece a los picornavirus, debido a sus pequeños tamaños (pico) y a que poseen ácido ribonucleico (RNA).

RINOVIRUS. Los fracasos sucesivos en lograr una vacuna eficaz contra el resfriado común hicieron que, hace unos 20 años, los Institutos de la Salud de Estados Unidos renunciasen a las investigaciones encaminadas a ese fin. En el caso de la polio, cuya vacuna ocupó a los investigadores durante años existen sólo tres tipos de virus responsables. Pero los rinovirus poseen numerosas variantes, conociéndose más de 200 serotipos diferentes, entre los que, posiblemente, un 25-50% puedan ser responsables del resfriado común, transmitiéndose persona a persona o a través de la contaminación vía aerosol. Muchas de esas variantes aun no se conocen y otras de ellas sufren rápidas mutaciones.

Es, pues, muy difícil luchar eficazmente contra un ente al que ni siquiera se le ha podido identificar bien. Una fotografía de uno de estos virus obtenida en el microscopio electrónico nos lo muestra como una pequeñísima esfera rugosa en cuya superficie se observan una serie de protuberancias y "cañones" que le dan un aspecto singular. En esas irregularidades superficiales radica el secreto de su carácter infeccioso, ya que son

reconocidas de un modo muy selectivo y específico por las células humanas, favoreciendo que el virus penetre en la célula y que en su interior tenga lugar el proceso de multiplicación vírica.

ICAM-1. Recientemente, varios equipos científicos americanos han logrado penetrar en el misterio del mecanismo de la infección del rinovirus 16, que es el principal causante del resfriado. Para ello han usado técnicas de cristalografía de rayos X que les han permitido obtener imágenes atómicas del receptor celular del virus, es decir, de esa especie de portal químico que el virus aprovecha para infectar a las células. El receptor celular es una proteína localizada en la superficie de nuestras células conocida con el nombre de **ICAM-1**, iniciales, en inglés, de Molécula 1 de Adhesión Intracelular. Esta molécula consiste en una sola proteína, cuya forma recuerda la de una mano, con un pulgar y otras tres proyecciones o “dedos”.

Pero la ICAM-1 es una molécula que posee, además, otras funciones beneficiosas que ya se conocían anteriormente, relacionadas con las respuestas inmunológicas. Generalmente, estas moléculas receptoras actúan como sujetadoras de las células inmunológicas cuando éstas combaten una infección o una herida. Y lo interesante ha resultado ser que las células inmunológicas blancas normalmente sólo se unen a la proyección en forma de pulgar que posee la molécula de ICAM-1, mientras que un rinovirus-16 se liga a las proyecciones de la ICAM-1 en forma de dedos. Esta selectividad posee un gran interés potencial, ya que ello posibilitará en el futuro diseñar un fármaco que bloquee selectivamente los “dedos” del receptor, pero no el “pulgar”, en cuyo caso se conservarán sus propiedades beneficiosas pero, simultáneamente, combatiremos eficazmente el resfriado al bloquear la entrada del rinovirus a las células.

Otro punto interesante es el comentado por el Dr. Rossman, uno de los directores de las investigaciones anteriores, quien ha indicado que los humanos y los chimpancés puede ser que tengan receptores ICAM-1 idénticos, lo que sería una razón molecular aclaratoria de por qué sólo estos seres se resfrían.

BENEFICIOS. La infectividad de algunos de los virus del resfriado común, genéticamente modificados, podría aprovecharse terapéuticamente. Vamos a citar dos de las investigaciones más prometedoras al respecto. La primera de ellas se basa en la relación directa existente entre una enzima (una ATPasa), que regula el flujo de los iones calcio en el músculo cardíaco, y la intensidad del latido cardíaco. Para corregir ciertas patologías cardíacas haría falta que se expresase una mayor cantidad de esa enzima, pero en tales patologías existe una insuficiencia de la misma. Algunas investigaciones en marcha han demostrado las posibles aplicaciones de virus del resfriado común, modificados genéticamente para que no se reproduzcan, pero que poseen en su genoma varias reproducciones insertadas del gen de la ATPasa. Estos virus pueden transportar estas reproducciones hasta las células musculares afectadas que, de este modo, mejoran su fuerza contráctil, superando o corrigiendo la afectación cardiovascular.

La segunda aproximación se enmarca dentro de la lucha molecular contra el cáncer y su relación con la proteína supresora de tumores p53. En muchos tumores cancerosos, concretamente en, al menos, el 50% de todos los cánceres humanos, se encuentra mutada e inactivada la p53. Por otra parte, los adenovirus, como el del resfriado, codifican a otra proteína que es capaz de enlazarse e inactivar a la proteína p53. Asimismo, se ha demostrado que los adenovirus que carecen de esa proteína inactivadora no se pueden reproducir en las células normales (células que poseen las p53 supresoras) pero sí lo hacen, llegando a destruir a la célula huésped, en células tumorales (que carecen de p53

o poseen p53 mutadas). En definitiva, lo que sucede es que ciertos virus del resfriado, genéticamente modificados son capaces de actuar como virus anticáncer, al menos en ciertas situaciones experimentales investigadas en el laboratorio. Ello es muy esperanzador y los primeros ensayos clínicos, en tumores de cuello y cerebrales, están ya en marcha existiendo bastantes esperanzas de que, antes o después, se alcanzaran avances significativos en este tipo de terapia génica, que actualmente está en sus inicios.

NUEVA RESONANCIA MAGNÉTICA

La Resonancia Magnética usa un campo magnético para inducir fenómenos de resonancias atómicas. Constituye una excelente técnica no invasiva que permite visualizar el interior del cuerpo basándose en los contrastes entre los tejidos corporales ocasionados por las variantes atómicas de los tiempos de relajación o de los "spines". Para incrementar la definición y el contraste, con lo que se aumentará la eficacia de la detección, por ejemplo, de pequeños tumores, se acaba de desarrollar una técnica sensible a las concentraciones de oxígeno existentes en los tejidos. Esta nueva técnica se deriva de la propiedad de los átomos de las moléculas del agua que se conoce con el nombre de IZQC (Intermolecular Zero-Quantum Coherences).

GENÓPOLIS

Prosiguen los esfuerzos franceses por contar en las afueras de París, en Evry, con un "valle genético" o "Genopolis", en el que colaboren laboratorios públicos y empresas privadas en investigaciones y aplicaciones relacionadas con el material genético. Allí ya se encuentra el centro Génethon cuyos logros han sido espectaculares en el desarrollo de los primeros mapas genéticos existentes. También se ubican los centros nacionales de secuenciación de genomas y el de "tipaje genético". Ahora, el esfuerzo ha corrido a cargo de la región de Esonne que ha financiado el proyecto con 30 millones de francos franceses.



17. ASPIRINAS CONTRA EL SÍNDROME DE LYNCH

Tras más de cien años de su descubrimiento y uso, la aspirina, el ácido acetilsalicílico, sigue sorprendiéndonos de un modo positivo. Una investigación, recién publicada, sugiere que la aspirina también puede ser un quimioprotector útil en un cierto número de casos de cánceres de colón hereditario, en particular el conocido como síndrome de Lynch. Los resultados son preliminares, por lo que no deben llevar a esperanzas precipitadas, pero abren una nueva vía para tratar de luchar contra algunas formas particulares del cáncer.

El equipo investigador posee una gran solidez científica. Está dirigido por el Dr. Richard Fishel, catedrático de Inmunología y Microbiología del Kimmel Cancer Center, de la Universidad Thomas Jefferson, de Filadelfia, junto con el Dr. Josef R Yschoff, de la Universidad de Regensburg, en Alemania. El trabajo acaba de aparecer, en una de las más prestigiosas revistas científicas existentes, los **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)**.

Hay que recordar que, en los países desarrollados, como Estados Unidos, el cáncer rectal y el de colón ocupan el tercer lugar en la lista de incidencia de cánceres, con cifras, tan sólo en ese país, que suponen más de 200.000 nuevos casos diagnosticados cada año, con la consecuencia de más de 30.000 muertes debidas a ello. Las causas del cáncer colorrectal son multifactoriales. Entre el 15 y el 30% de los mismos parecen mostrar un origen hereditario. Dentro de éstos, en aproximadamente el 50% de los casos ello se debe al mal funcionamiento de nuestras maquinarias intracelulares de reparación genética. Y este mal funcionamiento, a su vez es ocasionado por mutaciones genéticas en las líneas germinales.

REPARACIÓN. Nuestras células, continuamente, se dividen y multiplican a velocidades variables, dependientes del tipo de tejido considerado. Ello significa que su material genético, su ADN, ha de replicarse, es decir, se han de obtener reproducciones idénticas del ADN original para su inserción en las nuevas células. Este proceso se repite millones y millones de veces. Por ello, a pesar de la precisión de los fenómenos biológicos que intervienen, no es de extrañar que, a veces, se produzcan errores en el proceso de replicación. Esos errores harán que los genes correspondientes, que pueden ser esenciales en procesos celulares importantes, resulten afectados, y no cumplan adecuadamente su misión.

Para obviar este problema nuestras células disponen de una especie de talleres de reparación, comparables a los de los automóviles, con especialidades concretas en chapa, pintura, electricidad, carburación, suspensión, alineamientos de dirección, etcétera. Tales "**talleres intracelulares de reparación del ADN con fallos**" se encargan de detectar la anomalía concreta en el ADN y de solucionarla, según sea la naturaleza del fallo, usando maquinarias dotadas con las enzimas especializadas correspondientes.

Cuando en un taller de reparación de automóviles lo que se estropea es el instrumento de reparación, como sería, por ejemplo, el de alinear las direcciones, está claro que no se podrá efectuar la reparación, aunque, posiblemente, el coche pueda seguir funcionando, con problemas. Pero si el automóvil sigue acumulando fallos y estos no se reparan llega un momento en que dejará de funcionar. Algo parecido les sucede a nuestras células con los fallos producidos en su división y multiplicación: si los fallos no se reparan y se acumulan, las células alteran su papel biológico, su misión y llegan a malignizarse, dando lugar a tumores, a cánceres, con crecimientos y multiplicaciones incontroladas. De ahí la importancia de que los sistemas de reparación de ADN operen adecuadamente.

GENES Y CÁNCER COLORRECTAL. Fue el propio Dr. Fishel, anteriormente citado, quien descubrió, en 1993, la causa de una de las variantes hereditarias más comunes del cáncer colorrectal, la conocida como HNPCC, forma no polipósica, o síndrome de Lynch. En las células humanas, en el proceso de reparación del ADN celular, participa activamente la maquinaria molecular conocida como hMLH1 y, en este proceso, un complejo proteínico, que contiene hMSH2, reconoce y se une a los nucleótidos erróneos, para iniciar su reparación.

Recordemos que las cadenas de ADN están constituidas por cuatro nucleótidos diferentes que se van engarzando linealmente, de modo semejante a un largo collar que contase de cuatro clases de cuentas diferentes. Para que una célula normal se convierta en tumoral, usualmente, han de ocurrir bastantes mutaciones que afecten a los nucleótidos. La acumulación de esas mutaciones genera inestabilidad genética. Esto es lo que sucede cuando se dan mutaciones genéticas en los genes de hMSH2 o hMLH1, ya que faltan o no operan bien hMSH2 o hMLH1, por lo que si ocurren ciertos errores en la replicación del ADN, no puede tener lugar la adecuada reparación. Ello significa que el ADN celular se inestabiliza, se acumulan los errores y llega un momento en se origina la malignización, el cáncer.

ASPIRINA. Los investigadores han analizado el papel quimioprotector de la **aspirina** y del **sulindac**, que son dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos, sobre cultivos de células tumorales de colon. El resultado, muy esperanzador, ha sido el de observar que, con ese tratamiento, se suprime la inestabilidad genética que constituye la base del desarrollo del cáncer colorrectal hereditario no polipósico, o síndrome de Lynch, evitando el desarrollo del tumor. Resulta especialmente interesante que, independientemente, otros investigadores, hayan encontrado que el consumo de aspirina también reduce la incidencia del llamado cáncer colorrectal esporádico, que no se trata de una forma hereditaria.

¿Cómo actúa la aspirina en esta nueva faceta como quimioprotectora de la malignización?. Los efectos de la aspirina, previamente conocidos, se realizan a través de su acción inhibitoria sobre el sistema enzimático ciclooxigenasa (COX) participante en la biosíntesis de las hormonas prostaglandinas y de otras sustancias biológicamente activas. Pero, por ahora, las investigaciones dirigidas por el Dr. Fishel, no han encontrado esa

ninguna relación entre COX, aspirina y actividad quimioprotectora de la malignización. Por ello, será muy interesante profundizar sobre este mecanismo, por ahora desconocido.

El Dr. Henry Lynch, quien, en su día, fue uno de los caracterizadores del síndrome bautizado con su nombre, ha considerado tan prometedoras las investigaciones realizadas que se ha unido al equipo investigador y a otros nuevos grupos de investigadores europeos, para iniciar un gran estudio europeo al respecto. Se realizará sobre los grupos de poblaciones humanas, familiares de afectados, con mayor riesgo de contraer la forma hereditaria del síndrome de Lynch, analizando el posible papel preventivo de la aspirina, usada en dosis altas, que conjuguen la efectividad supresora con una toxicidad mínima. Por ello, el propio Dr. Fishel aclara que, por ahora, nadie, aún considerándose dentro de la población con riesgo hereditario de contraer la enfermedad, debe lanzarse al consumo de aspirina, que, siempre, habría de realizarse de la forma correcta y con adecuada prescripción y control médico.

MÁS LYNCH

- **Desde el punto de vista genético los síndromes de Lynch I y II son desórdenes hereditarios autosómicos, de carácter dominante, que representan, aproximadamente un 5% de todos los cánceres colorrectales. El síndrome de Lynch II muestra las características de síndrome de Lynch I, además de dar lugar a un gran número de cánceres colorrectales extracolón, particularmente carcinomas de endometrio, ovarios, intestino delgado, estómago, etcétera. La penetrancia genética del genotipo defectuoso se estima que es del 85 al 90%.**
- **Primeramente, en varias familias afectadas, hace unos pocos años, se descubrieron mutaciones de hMSH2, localizadas en la región cromosómica 2p. Después, se encontraron otras mutaciones de hMLH1 en la región cromosómica 3p. Por sí solas, esas mutaciones son las causantes de hasta el 90% de todos los casos conocidos de síndrome de Lynch. Las mutaciones afectan al proceso de reparación del ADN y se detectan como errores en las largas secuencias genéticas "tandem" repetitivas, lo que origina inestabilidad en los microsatélites de las células tumorales.**
- **En el síndrome de Lynch la orientación genética presintomática de los miembros de las familias afectadas, a fin de comprobar si presentan algunas de las mutaciones genéticas que pueden desencadenar la enfermedad, no sólo es posible sino necesaria, y se facilita con el desarrollo actual de la Biología Molecular, que permite realizar el análisis genético, incluso prenatal. A fin de prevenir la progresión acelerada desde adenomas a carcinomas, ello debe acompañarse de colonoscopias bianuales hasta los 35 años, que serán anuales a partir de esta edad, o desde que se sepa que una persona es portadora de una de las mutaciones genéticas en la línea germinal, en cuyo caso también es posible la opción de una colectomía subtotal profiláctica.**

18. LA MARGARINA ANTICOLESTEROL

Desde hace una treintena de años los estudios epidemiológicos demostraron, sin lugar a dudas, la estrecha y directa relación existente entre el alto consumo de grasas saturadas y de colesterol con respecto a la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Desde entonces, en todo el mundo la tendencia ha sido la de disminuir el consumo excesivo de esas sustancias lipídicas.

Sin embargo, las estanterías de los comercios de alimentación en Finlandia se vacían rápidamente cuando en ellas se encuentran a la venta paquetes de una cierta margarina, la BENEOL. La razón es que, según diversos estudios, el consumo diario de tres raciones de esta margarina puede reducir hasta un 25% la concentración del colesterol en la sangre. Por ello, a pesar de que su precio es bastante mayor que el de las margarinas de la competencia, se espera que su éxito se reproduzca pronto en otros muchos países, entre ellos Estados Unidos, desde comienzos del próximo año. Dos preguntas son inmediatas: ¿Podemos tomar con nuestra alimentación suplementos que hagan bajar nuestro nivel sanguíneo de colesterol?, y ¿cuál es el secreto anticolesterolémico de esa margarina producida en Finlandia?.

SUPLEMENTOS. El sueño de toda persona amenazada de un exceso de colesterol en sangre es el de bajarlo “naturalmente” y existen docenas de sustancias naturales a las que se les ha adjudicado ese efecto, a veces adjudicándoles un cierto carácter milagroso. Enunciaremos algunas de ellas, adelantando que, en general, sus efectos, beneficiosos, son de naturaleza limitada. Desde una mayor a una menor eficacia podemos comenzar con la niacina o ácido nicotínico que, con ciertas reservas, se trata de una vitamina. Las dosis farmacológicas de 2-3 gramos diarios, efectivamente reducen el colesterol, sobre todo el “colesterol malo” (LDL-colesterol), pero ello viene acompañado de ciertas complicaciones laterales indeseables.

Respecto a las fibras, no cabe duda de que una dieta rica en cereales, leguminosas, frutas y vegetales ricos en fibras solubles ayuda a bajar el colesterol, pero ¿sucede lo mismo con la ingesta de determinadas fibras comercializadas?. Depende de cada caso particular, siendo significativo el resultado de un estudio americano que mostró que, entre las muchas analizadas, sólo dos preparados comerciales fueron suficientemente activos al respecto, ambos conteniendo fibra de la planta *Psyllium*.

Otra posibilidad es la de ingerir ciertos compuestos naturales vegetales, los **fitoesteroles**, estructuralmente parecidos al colesterol, por lo que interfieren su absorción. Existen diversos preparados comerciales y la dificultad principal es que, normalmente, se necesitan dosis muy altas, más de 3 gramos diarios, para que el colesterol se reduzca significativamente. Como comparación nos vale el dato de que una persona vegetariana suele consumir sólo unos 0,4 gramos diarios de estos fitoesteroles. Algo semejante

sucede con los preparados comerciales de ajos fermentados en alcohol durante veinte meses (dosis necesarias superiores a los 7 gramos diarios), que contienen **tocotrienoles**, emparentados estructuralmente con la vitamina E, o con ciertos derivados de cromo, como el **picolinato de cromo**, con resultados poco reproducibles.

SITOSTANOL. En los años 70, en la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad de Abo, en Finlandia, se desarrolló la extracción y purificación de ciertas sustancias vegetales a partir de pulpa de madera de árboles. Entre esas sustancias se encontraba el **sitosterol** que es una mezcla de fitosteroles, o esteroides vegetales, con una estructura parecida a la del colesterol. En la mezcla el componente mayoritario es el beta-sitosterol, acompañado de campesterol y estigmasterol. Su producción, en cantidades significativas, comenzó en 1980, en un molino de pulpa de madera. Ingmar Wester, el director del departamento de I+D de la empresa RAISIO GROUP es un graduado en la Facultad de Matemáticas y Ciencias Naturales de la misma Universidad de Abo. LA RAISIO GROUP produce fundamentalmente productos para la industria papelera y para la alimentación animal. Interesado Wester en el tema de los fitoesteroides, en 1995, fue capaz de desarrollar un método para convertir los esteroides de las plantas hasta la forma de **ésteres de estanol**, que son solubles en grasas.

El quid de la cuestión consistió en transformar el sitosterol en el éster sitostanol. Y la adición de esta última sustancia, que no tiene sabor por sí misma, es la que le confiere sus propiedades anticolesterol a la margarina Benecol. La ingesta apropiada de ese éster es la de unos dos o tres gramos diarios, que está contenida en unos 25 gramos de la margarina. Se calcula que en Finlandia existe una capacidad potencial de obtener a partir del procesado de la madera, hasta 2000 ó 3000 toneladas anuales de sitosterol, potencialidad que, en el ámbito mundial, puede ser decuplicada.

EFFECTOS. Nuestro colesterol posee dos procedencias. Podemos sintetizarlo en el interior de nuestras células, sobre todo en el hígado, a partir de ciertos precursores lipídicos. O bien lo absorbemos intestinalmente de la dieta. Los fitoesteroides interfieren este último proceso molecular de la absorción intestinal del colesterol presente en la dieta, por lo que ayudan a evitar el aumento de la colesterolemia. Adicionalmente, diversos estudios animales han mostrado que los animales de experimentación que toman el sitosterol también presentan una importante reducción en el riesgo de desarrollar cánceres de colon. Pero los datos que más difusión alcanzaron respecto a los efectos anticolesterol del sitostanol se produjeron tras una investigación realizada en la revista **Circulation**.

En la investigación se controlaron analíticamente a diversas mujeres posmenopáusicas, con diversos riesgos, que ingerían una margarina de aceite vegetal, adicionada, o no adicionada, con el éster sitostanol y que tomaban, o no tomaban, el medicamento simvastatina, que es un inhibidor de la síntesis endógena del colesterol.

Entre las mujeres no receptoras del medicamento simvastatina, el enriquecimiento de la margarina hizo disminuir su colesterol sérico total, así como el "colesterol malo", en proporciones respectivas entre el 8 y el 15%. Los resultados fueron aún mejores en las mujeres medicadas con **simvastatina** ya que, en este caso, las correspondientes reducciones alcanzaron cifras del 11 y 16%, respectivamente. Es lógico que así sea ya que, como respuesta inmediata, cuando en el organismo se absorbe menos colesterol, los mecanismos de regulación tienden a incrementar la biosíntesis endógena del mismo que es inhibida por esa estatatina. En hombres se alcanzan resultados semejantes, por lo que todo parece indicar que, pronto, el consumo de estas margarinas enriquecidas con esos ésteres de los fitoesteroides, puede ser de gran eficacia en el control de la

hipercolesterolemia, sobre todo si ello va acompañado de la simultánea medicación con inhibidores de la biosíntesis endógena del colesterol.

TABACO

Se acumulan los datos científicos sobre los tremendos efectos nocivos del tabaco. En el número de octubre de la revista **AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH** investigadores suecos publican los resultados que han obtenido al estudiar a 826 mujeres primíparas. Han encontrado que la exposición maternal pasiva al humo del tabaco está directamente relacionada con el bajo peso de los niños recién nacidos. Globalmente, el riesgo de tener un niño de bajo peso, se multiplica por un factor de 2,7 en las fumadoras pasivas respecto a las controles no expuestos. En el caso de que las fumadoras pasivas sean, por sí mismas, fumadoras activas el riesgo se incrementa hasta alcanzar un factor de 3,6.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

En una investigación realizada sobre 344 ratas investigadores americanos han concluido, en un trabajo que se publica en el número de octubre de 1998 de la revista **THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE** que las dietas que contienen suplementos antioxidantes retardan la aparición de los problemas asociados con la vejez relacionados con los desajustes en la transducción de señales neuronales y del comportamiento cognitivo. Los suplementos antioxidantes que demostraron poseer un efecto retardante fueron la vitamina E o extractos de espinacas o de fresas. Los mejores resultados se obtuvieron con los extractos de espinacas.

LAS CABRAS Y EL BIOACERO

Investigadores canadienses han conseguido aislar el gen de las arañas responsable de la síntesis de una proteína de la telaraña extraordinariamente resistente. El gen lo han transferido a las células mamarias de unas cabras, con lo cual éstas producen leche que contienen la proteína, que es muy ligera, pero lo suficientemente fuerte y biodegradable para que se le haya bautizado con el nombre de bioacero. Se espera que, entre otras aplicaciones, pueda ser un excelente sustituto natural para ciertos plásticos usados en embalajes o para fabricar mallas de red comerciales. En unos pocos meses se cree que la proteína será producida no sólo por los cultivos celulares sino por las propias cabras y ya está todo dispuesto para fabricar nuevos y mejores tejidos basados en esta proteína.

19. PROTEÍNAS BIOPESTICIDAS

Anualmente, las plagas destruyen más del 35% de las cosechas en todo el mundo. Pesticidas o plaguicidas son los términos que se aplican a los agentes usados en el control de plagas. Cada año se usan en el mundo pesticidas por un valor de más de tres billones de pesetas. De ellos, el mercado de los insecticidas supone un 28% del importe total.

En la década de los 40 tuvo su inicio la utilización intensiva de los insecticidas químicos como el malatión, el paratión metílico, el endosulfan, la anizalina y otros. Sin embargo, su uso desmedido y, muchas veces, incontrolado, produjo consecuencias graves: daños a la salud humana, alteración de la flora y fauna de los ecosistemas, modificando sus ciclos biológicos, y la aparición de nuevas plagas o de plagas más resistentes.

Como los insecticidas son los pesticidas que menos ganancias industriales reportan y ante la alarma pública existente ante ellos, los fabricantes invierten poco en su desarrollo. Pero la necesidad de contar con pesticidas más seguros y menos contaminantes ha llevado a un nuevo enfoque del problema: la lucha biológica. En los últimos años se ha intensificado la utilización de microorganismos entopatógenos como virus, bacterias, hongos o protozoos a fin de intentar conseguir el control biológico de las plagas. Hoy, como ejemplo, nos vamos a referir a las que se pueden considerar como bioinsecticidas con mayor éxito a escala mundial: las proteínas originadas por las bacterias *Bacillus thuringiensis*.

LA BACTERIA. Dentro de los microorganismos bacterianos que poseen capacidad de producir proteínas bioinsecticidas se encuadran el *Bacillus sphaericus* y el *Bacillus thuringiensis*, éste último de forma destacada. El *Bacillus thuringiensis* es totalmente inocuo para el hombre, los animales domésticos y los insectos benéficos, por razones que analizaremos posteriormente. Sin embargo, sus proteínas pueden ser extremadamente mortales para ciertos insectos indeseables. Por ello, desde el principio de los 50, ha sido uno de los primeros bioinsecticidas utilizados. La producción industrial de estas bacterias se realiza en medios líquidos de cultivo y la presentación comercial se hace en forma de productos líquidos o sólidos que constan de una mezcla de esporas de la bacteria y de sus proteínas, en forma cristalina, todo ello acompañado de diversos ingredientes como fotoprotectores, geles y espumas.

El número de cepas diferentes de la bacteria es muy amplio y cada cepa puede ser activa específicamente contra un estrecho grupo de insectos, sin causar efecto al resto de insectos o a otros organismos diferentes. A veces, esta especificidad está ligada, a la forma cristalina de sus proteínas. Por ejemplo, los cristales de forma bipiramidal (patotipo I o A) suelen mostrar toxicidad hacia lepidópteros, los amorfos (patotipo II o B) hacia mosquitos, mientras que los cuadrados aplanados (patotipo III o C) la presentan hacia coleópteros.

ACCIÓN. ¿Cómo se ejerce la acción insecticida?. En principio nos limitaremos sólo a una de las clases de proteínas producidas por la bacteria, las proteínas denominadas Cry, de las que existen variantes diferentes, presentes en las diferentes subespecies de la bacteria. Cada proteína Cry se puede considerar como una **protoxina**, en la que en la molécula global se distinguen dos mitades o zonas. Una de ellas, muy parecida en todas las proteínas Cry, es la responsable de que estas proteínas se agrupen en forma polimérica y también de que tiendan a cristalizar. En la otra mitad de la molécula de la proteína radica su carácter de toxicidad y varía de una moléculas a otras.

Cuando una plantación o terreno es tratado con un producto comercial derivado del *Bacillus thuringiensis*, los insectos perjudiciales que atacan a la planta ingieren directamente los cristales de las proteínas Cry o las esporas de la bacteria. Como consecuencia del proceso digestivo posterior se liberan las formas individuales de las proteínas Cry, en forma de protoxinas. Entonces, las enzimas proteolíticas intestinales del insecto hidrolizan a estas protoxinas y separan a una porción de las mismas, en forma de las **delta-toxinas** activas correspondientes. Estas endotoxinas son reconocidas por moléculas receptoras proteínicas específicas (cadherinas), presentes en las membranas de las células de la mucosa del intestino medio del insecto, lo que se desencadena un proceso de lisis o producción de poros en esas membranas, que impide la alimentación del insecto y provoca su muerte posterior.

La inocuidad hacia el hombre, los animales domésticos e insectos benéficos parece deberse a que en estos casos carecemos de las enzimas proteolíticas intestinales específicas capaces de hidrolizar a las protoxinas, así como también a que nos faltan los receptores o cadherinas, precisos para fijar las endotoxinas al intestino.

POSIBILIDADES. No se agotan aquí las posibilidades insecticidas de esta bacteria. También sintetiza otras proteínas interesantes diferentes a las Cry. Por ejemplo, se han encontrado unas proteínas citolíticas Cy, es decir, rompedoras de células, que son tóxicas hacia los mosquitos y otros organismos. Y otras denominadas proteínas Vip o proteínas insecticidas vegetativas, que se secretan durante el estado vegetativo y que han mostrado poseer efectos tóxicos hacia diversos lepidópteros.

Por otra parte, el rápido desarrollo de la Biología molecular ha hecho posible un mejor conocimiento del genoma, de los genes responsables del efecto insecticida, lo que abre un campo inmenso a las posibles consecuencias biotecnológicas derivadas de esos conocimientos. Como simple expresión del nivel ya conseguido al respecto, nos limitaremos a citar algún dato concreto respecto a las plagas de lepidópteros. Por ejemplo la *Plutella xylostella* es el nombre científico correspondiente al común de palomilla dorso de diamante, que ataca a los cultivos de brócoli, coliflor o coles de Bruselas. En este caso entre los genes o proteínas implicados están los Cry 1 Aa, Cry 1 Ab, Cry 1 Ac, Cry 1C y Cry 1F. Para la *Spodoptera exigua* o gusano soldado, atacante de alfalfa, algodón, sandía o soja, el gen y proteína implicados es sólo el Cry 1C. Y así se podría continuar con un gran número de diferentes insectos, cuyo conocimiento permitirá el adecuado abordaje y soluciones biotecnológicas a los problemas planteados.

No todo puede ser de color de rosa. También, en este caso, ha comenzado a darse el fenómeno de resistencia, con la aparición de nuevas formas este hecho mediante el conocimiento de los genes responsables del fenómeno, y favoreciendo las mutaciones de tales genes el proceso quedaría debilitado. Pero la mayor esperanza es que el conocimiento detallado molecular de los cristales de las toxinas y de sus receptores

proteínicos permitirá a los investigadores, para beneficio de la humanidad, producir cepas de *Bacillus thuringensis* cada vez más eficaces en su acción bioinsecticida.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Los efectos perjudiciales derivados del consumo de bebidas alcohólicas dependen no sólo de la cantidad de alcohol ingerido sino del modo como se consume y del tipo de bebida. Así lo ha confirmado un estudio científico realizado en el Centro de Investigación del Hígado, en Newcastle upon Tyne, en el Reino Unido. Aquellas personas que beben en horas fuera de las comidas presentan cinco veces más riesgo de cirrosis hepática que los que sólo beben en las comidas. Y, para una misma cantidad de alcohol, los bebedores que mezclan el consumo de bebidas distintas, aumentan ese riesgo hasta 23 veces. En cualquier caso, los efectos perjudiciales comienzan a hacerse evidentes si, en total, se superan tres copas diarias.



20. UN NOBEL GASEOSO

Mariann Caprino, la portavoz de los laboratorios Pfizer, fabricantes del medicamento Viagra, ha aprovechado que el Pisuerga pasa por Valladolid, (aunque posiblemente este hecho ella lo desconozca), para resaltar que los descubrimientos sobre el óxido nítrico, galardonados hace unos días con el Nobel de Medicina de 1998, contribuyeron al desarrollo de ese medicamento.

Hace aproximadamente un siglo desde que Alfred Nobel, un industrial sueco apasionado por los avances científicos, e inventor él mismo de la dinamita, dejó instituidos los premios Nobel. Al final de su vida Nobel sufría de ciertas dolencias cardíacas y, para combatirlas, su médico le prescribió tomar nitroglicerina, el componente activo de la dinamita, hecho que el inventor, en una carta que escribió por aquel entonces, calificó de irónico. Lo cierto es que, desde el siglo pasado, se conocían los efectos beneficiosos de la nitroglicerina en los casos de dolores de pecho consecuencia de dolencias cardíacas.

Pero hubieron de pasar casi cien años hasta que quedó clarificado el mecanismo de acción de la nitroglicerina, consistente en la liberación del gas conocido como óxido nítrico. Esta molécula, hace pocos años, ya había conseguido el mérito científico de ser denominada Molécula del Año por la prestigiosa revista científica **Science**. Ahora es la base de los Nobel de Medicina 1998. ¿Qué hace a esta sustancia ser tan importante?.

LA MOLÉCULA. Hace algo más de cinco años, en otro artículo de divulgación científica, con el título de “**Gases en el cerebro**”, ya describíamos las particularidades químicas, fisiológicas y farmacológicas más importantes de este gas, el NO, que no debe ser confundido con otro óxido de nitrógeno, el óxido nitroso, cuyos efectos le hacen merecedor de la denominación “gas hilarante”. Químicamente, el átomo de nitrógeno del óxido nítrico posee un electrón no compartido, es decir, que el NO pertenece al grupo de las sustancias radicales, muy reactivas e inestables aunque, en este caso, el óxido nítrico sea relativamente estable. Su descubrimiento químico se remonta al año 1620, cuando fue obtenido por primera vez por el científico belga van Helmont, siendo analizadas sus propiedades por el sacerdote, político y, simultáneamente, gran científico inglés Joseph Priestley (1733-1804).

En cuanto a su biología, hacia 1977, el farmacólogo Ferid Murad (uno de los tres premiados Nobel de Medicina 1998) investigaba el modo de acción de ciertos compuestos vasodilatadores como la trinitroglicerina, descubriendo que en el proceso se liberaba el gas óxido nítrico, que era el que actuaba como relajante de las células musculares lisas. El mundo científico acogió estos hallazgos con cierta incredulidad.

Otro farmacólogo, Robert F. Furchgott, también ahora galardonado con el Nobel, con una línea de investigación totalmente diferente, hacia 1980 llegó a la conclusión de

que los vasos sanguíneos se dilataban porque sus células superficiales internas endoteliales producían un factor desconocido (el EDRF o “factor relajante derivado del endotelio”) que, a su vez, inducía el relajo de las células musculares lisas. Un tercer farmacólogo molecular, el tercer Nobel de Medicina de este año, Louis J. Ignarro demostró, en 1986, que el EDRF se trataba del óxido nítrico. Quedaba demostrado, por primera vez, que un gas podía funcionar como una importante señal química en el organismo.

Cómo acabamos de ver, el descubrimiento del NO estuvo, desde el principio, muy asociado a los problemas de la fisiología cardiovascular. Por ello, muchos fisiocardiólogos lamentan que los científicos del Karolinska Institute se hayan olvidado de incluir en el listado Nobel de este año a un gran fisiocardiólogo iberoamericano, Salvador Moncada, quien también ha realizado excelentes aportaciones sobre el papel del óxido nítrico en este campo.

EFFECTOS MÚLTIPLES. El óxido nítrico es una molécula gaseosa muy interesante. Se forma en la combustión del nitrógeno, por lo que es uno de los contaminantes de los gases de combustión de los automóviles. Su gran reactividad le hace convertirse en nitrito o nitrato en unos diez segundos.

El óxido nítrico está presente en la mayoría de las células vivas, desde bacterias a hombres, y se fabrica en muy diversas clases de células. Su formación, en los seres vivos superiores, se realiza a partir del aminoácido arginina, mediante la enzima catalizadora de nombre “**sintasa del óxido nítrico**” (NOS), existiendo tres formas diferentes de NOS, con diferentes distribuciones en los tejidos y con genes ubicados en distintos cromosomas humanos. De este modo, se distingue entre la NOS neuronal, la NOS inducible y la NOS endotelial.

Actualmente sabemos que el NO posee múltiples acciones:

- Es una molécula-sígnal en el sistema nervioso, donde se expande en todas direcciones y activa a las células vecinas. Con ello modula muchas funciones diferentes, como el comportamiento, la consolidación de la memoria, la movilidad gastrointestinal, el sentido del olfato, o las neuronas del plexo pélvico y, por ello, participa en la erección del pene.
- Cuando se sintetiza en las capas internas del endotelio de las arterias, el NO se extiende a través de las membranas celulares y alcanza a las células musculares subyacentes, con lo que se paraliza su contracción, produciendo una dilatación arterial. Por ello, el NO controla la presión sanguínea y evita la formación de trombos.
- El NO se produce, como respuesta a las infecciones, en grandes cantidades, en las células blancas sanguíneas, tales como los macrófagos. Esa alta concentración es responsable de la muerte o de la inhibición del crecimiento de muchos agentes patógenos: bacterias, hongos, virus y parásitos. Su efecto citotóxico favorece la destrucción de las células hospedadoras y su efecto citostático presenta aplicaciones antitumorales.

Por otra parte, las alteraciones en el metabolismo del NO se relacionan con muchas enfermedades diferentes:

- En la aterosclerosis el endotelio produce poco NO, lo que se alivia con la nitroglicerina, liberadora de su propio NO. La Farmacología está intentando desarrollar drogas específicas capaces de estimular selectivamente la liberación de NO.
- Diversas infecciones pueden producir sepsis y "shock" circulatorio, por lo que la respuesta inmunológica inmediata es sintetizar grandes cantidades de NO, de efectos muy dilatadores que pueden hacer caer tanto la presión sanguínea que, como consecuencia, se produzca la inconsciencia. En este caso los inhibidores de la síntesis del NO podrían ser muy útiles para su uso en las UCI donde se encuentren los pacientes.
- En diversas insuficiencias pulmonares, en pacientes de cuidados intensivos, la inhalación del NO, dilatador e hipotensor, ha salvado ya muchas vidas de adultos y niños, aunque el control debe ser muy cuidadoso para no llegar a las concentraciones tóxicas.
- El efecto citostático del NO producido por las células del sistema inmune sobre las células tumorales está siendo muy investigado para su aprovechamiento posible anticanceroso.
- Diversas enfermedades inflamatorias (pulmonares, intestinales, etcétera) conllevan una mayor producción de NO, cuya determinación analítica puede ayudar a su pronto diagnóstico.
- El NO dilata los vasos sanguíneos de los cuerpos eréctiles del pene lo que facilita la erección. Este conocimiento está facilitando el desarrollo de nuevos fármacos eficaces contra la impotencia masculina.
- El óxido nítrico no es el único mensajero químico celular conocido. El monóxido de carbono también lo es y sus funciones fisiopatológicas se han de investigar más profundamente. Por ello no sería de extrañar que, dentro de unos años, pudiese concederse otro Nobel relacionado con otra molécula gaseosa importante en la Medicina.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Entre las muchas sustancias con pretendidas acciones anticolesterol se encuentran algunos suplementos dietéticos de extractos vegetales de procedencia asiática. La *colestina* es un suplemento basado en la levadura y el arroz. El *mevacor* es una prescripción cuyos principios activos se extraen de un hongo. En ambos casos contienen *lovastatina*, sustancia perteneciente a la una familia de moléculas inhibidoras de la enzima responsable del comienzo de nuestra propia síntesis endógena intracelular del colesterol. La goma *guggul* es una resina extraída de una hierba que crece en la India. Faltan más datos serios sobre la eficacia de estos preparados, pero algunos de los ya disponibles son esperanzadores.

SIDA

Se acaban de adelantar los resultados de una importante investigación que se publicará en la revista AIDS JOURNAL del próximo mes. Se trata del descubrimiento de que los virus VIH, de enfermos masculinos de SIDA, presentes en sus órganos reproductores y en su semen, no son necesariamente los mismos que se encuentran en el resto de su cuerpo. Lo más inmediato es que se harán necesarias nuevas estrategias terapéuticas ya que no será suficiente con analizar la carga vírica en la sangre, sino que se precisará garantizar que los virus también se han eliminado del semen.

21. EL ÍNDICE GLICÉMICO

Estudios realizados en varios países desarrollados han demostrado que casi un 15% de la población presenta defectos en la tolerancia a la glucosa y, de ellos, más de una tercera parte desarrollan, posteriormente, la forma de diabetes conocida como no dependiente de insulina, asociada a diversas complicaciones patológicas que hacen aumentar las cifras de morbilidad y de mortalidad.

Lo que popularmente se denomina “azúcar en la sangre”, es decir, la glucemia o concentración de la glucosa en sangre, depende de numerosos factores genéticos, metabólicos y hormonales. Pero, también, de modo importante, de la naturaleza y composición de los alimentos que ingerimos.

Para cuantificar esta última influencia se ha desarrollado el denominado “**índice glicémico de los alimentos**”, que permite clasificar a los mismos de acuerdo a cómo afectan a nuestra glucemia. Incomprensiblemente este concepto es bastante desconocido para una gran parte de la población e, incluso, de los especialistas. Un adecuado uso del índice glicémico puede ayudar a preparar comidas más saludables que faciliten el mantener controlada nuestras cifras de glucosa sanguíneas. Y esto es beneficioso no sólo para los diabéticos, sino para todas las personas que presentan desajustes en su tolerancia a la glucosa. También los deportistas y las personas con sobrepeso pueden beneficiarse del conocimiento adecuado del “índice glicémico” de los alimentos.

METABOLISMO. Mantener un adecuado nivel sanguíneo de glucosa en nuestra sangre que sea lo más constante posible es esencial, entre otras razones porque algunas de nuestras células, como son las preciadas e indispensables neuronas cerebrales se alimentan preferentemente de glucosa, consumiendo, normalmente, unos 120 gramos diarios de la misma. La glucosa en exceso se almacena en el hígado y músculo, como reserva energética, en forma del hidrato de carbono complejo, el glucógeno, que en animales equivale al hidrato de carbono complejo vegetal almidón. Otra posibilidad metabólica de la glucosa es su conversión en depósitos grasos, aparte de que, al igual que el resto de nutrientes, se puede “quemar” metabólicamente para proporcionarnos calor y energía.

El aporte de glucosa, se puede realizar de varios modos: a) En primer lugar, como componente de los hidratos de carbono que ingerimos, siendo liberada y absorbida durante la digestión; b) En segundo lugar, a partir de nuestras limitadas reservas de glucógeno, hepáticas o musculares, aunque en este último caso no puede pasar directamente a la sangre; c) En tercer lugar, mediante su biosíntesis a partir de metabolitos precursores. Todo ello está sometido a numerosos y complejos mecanismos de regulación y control, muchos de ellos hormonales, conducentes a que nuestra glucemia se mantenga dentro de un nivel adecuado y estable.

Lo que nos interesa hoy, concretamente, es conocer como afectan los alimentos que ingerimos a la concentración de la glucosa en la sangre.

ÍNDICE GLICÉMICO. Los hidratos de carbono que ingerimos pueden ser moléculas simples de monosacáridos, disacáridos formados por dos monosacáridos o moléculas poliméricas polisacáridas complejas. Los monosacáridos simples (glucosa, fructosa, galactosa) los tomamos como tales en pequeña proporción. En mayor cantidad lo hacemos respecto a disacáridos como el azúcar normal o sacarosa (formado de glucosa más fructosa) y la lactosa o azúcar de la leche (galactosa más glucosa). Los polisacáridos complejos digestibles más abundantes son el glucógeno (de origen animal) y el almidón (de origen vegetal). El polisacárido celulosa no es digestible por los humanos y forma parte de lo que denominamos fibra. También existen porciones de hidratos de carbono que forman parte de complejos, asociados a proteínas (proteoglicanos, glicoproteínas) y lípidos.

Hasta hace unos años los científicos suponían que nuestro cuerpo absorbía y digería los azúcares simples más rápidamente que los complejos, dando lugar a incrementos rápidos de nuestra glucemia, mientras que el almidón presente en las patatas o el arroz lo harían más lentamente, haciendo que el incremento fuese menor. Ello condujo a recomendaciones tales como la de evitar lo más posible el consumo de sacarosa (el azúcar comercial normal). Pero, sorprendentemente, hoy sabemos, por ejemplo, que las patatas asadas poseen un índice glicémico superior que el del azúcar de mesa.

¿Cómo se calcula el índice glicémico o capacidad de los hidratos de carbono para convertirse en glucosa sanguínea?. Se hace de modo experimental, sobre personas voluntarias, sanas o diabéticas, quienes toman una cierta cantidad del alimento investigado, de modo que, en total, la muestra consumida contenga 50 gramos de hidratos de carbono en su composición. Después, a lo largo de varias horas se realizan diversos controles de glucemia para determinar lo rápidamente que los hidratos de carbono se transforman en glucosa sanguínea, con el concurso de un adecuado tratamiento estadístico. Como valor 100 de referencia se suele tomar el que corresponde al pan blanco, en cuyo caso el de la glucosa sería 137, el de sacarosa 92, el de la miel 100, el de lactosa 65, el de fructosa 32 o el de maltosa 152 (¡Más alto que el de la propia glucosa!). Las razones metabólicas de estos comportamientos, aunque relacionadas con los correspondientes metabolismos, aún no se conocen con precisión.

VALORES. Existen numerosas listas disponibles de índices glicémico que catalogan a centenares de alimentos. Por curiosidad, daremos algunos valores representativos. En panadería, el pan blanco sin gluten 129, el de cebada integral 55, los “donuts” 108 y la pizza de queso 86; en bebidas, los refrescos carbónicos 97 y la leche de soja 43; en preparados de cereales para desayunos, los de salvado 60, los cornflakes de maíz 119; en cereales en grano, la cebada 36, el arroz 83 (el instantáneo 128); en lácteos, la leche desnatada 43, el yogur desnatado sin azúcar 20; en frutas, cerezas 32, pomelo 36, albaricoques 44, pera 53, manzana 54, ciruela 55, melocotón 60, naranja 63, uva 66, kiwi 75, plátanos 77, papaya 83, pasas 91, piña 94, sandía 103; en legumbres, lentejas 41, alubias 42, garbanzos 47; en pastas, espagueti 53, macarrones solos 64 y macarrones con queso 92; en vegetales de raíz, remolacha 91, zanahoria 101, patatas asadas 121, puré de patatas 100 y boniatos 77; en vegetales, guisantes 68 y maíz dulce 78; en aperitivos, palomitas de maíz 79, patatas fritas laminadas 80, mientras que los cacahuets tan sólo tienen un índice glicémico de 21.

Es importante señalar que existen numerosos factores que influyen sobre el valor del índice glicémico. Entre ellos, la variedad del producto en cuestión, el proceso de cocinado o el tamaño de partícula. Por ejemplo en el arroz varía de 52 a 132,

dependiendo de las características de su almidón, de modo que cuando la relación amilopectina/amilosa es mayor el índice glicémico es superior. Los cuatro tipos generales de arroz existentes se pueden clasificar en orden creciente de índice glicémico: de grano largo, de grano medio, de grano corto y de tipo asiático o dulce. En las patatas suceden variaciones parecidas, dependiendo de su contenido en almidón. En todo caso, las nuevas suelen poseer un índice glicémico inferior. En cuanto a la participación de la maduración y del cocinado, por lo general cuando menos elaborados están los productos, su índice glicémico es menor. Lo mismo sucede respecto al tamaño de partícula, cuando se pasa desde granos enteros (por ejemplo, en maíz), a granos troceados, harina ordinaria u harina refinada. Por último, tampoco son desdeñables las diferencias individuales existentes entre las diferentes personas analizadas para calcular, en cada caso, el índice glicémico medio.

TABACO E IMPOTENCIA

Hace ahora 35 años que comenzaron a hacerse públicas las recomendaciones médicas contra el hábito de fumar. A lo largo de este tiempo se han investigado numerosos efectos desfavorables del tabaco. En esta ocasión, la American Medical Association advierte de la relación existente entre el tabaco y la impotencia, como consecuencia de los daños a los vasos sanguíneos que se producen por el hábito de fumar. A tal fin se han realizado concluyentes investigaciones en este sentido en diversos países tales como Francia, Suecia y Suráfrica, confirmando lo que muchos urólogos venían observando respecto a que un alto porcentaje de sus pacientes impotentes eran fumadores.

NICOTINA TERAPEUTICA

La nicotina es la responsable de las propiedades adictivas del tabaco, pero del estudio molecular de su acción se están derivando consecuencias favorables para la Salud. En efecto, en la última reunión de la Sociedad Americana de Neurociencias, celebrada en Los Ángeles, se han presentado diversas investigaciones mostrando el desarrollo de fármacos estructuralmente parecidos a la nicotina que parecen mostrarse potencialmente efectivos en el tratamiento de distintos desórdenes que van desde el Parkinson a la esquizofrenia, desórdenes de atención, depresión, etcétera.

LÍNEAS CELULARES PLURIPOTENTES

Han sido dos grupos investigadores americanos los que, de un modo diferente e independiente han conseguido obtener cultivos celulares pluripotentes, prácticamente inmortales, capaces de convertirse in vitro en células diferenciadas. Las posibles aplicaciones potenciales que se abren son ilimitadas. El grupo del Dr. Shambloott, publica sus resultados en el último número de los Proceedings of the National Academy of Sciences, partiendo de células germinales primordiales aisladas de tejido fetal humano, produciendo células raíces embrionarias que se diferenciaron en ectodérmicas, endodérmicas y mesodérmicas. El grupo del Thomson, en su publicación en Science, usaron blastocistos humanos para producir las células raíces embrionarias

22. LAS AVENTURAS SEXUALES DEL PRESIDENTE

La historia científica de hoy se refiere a un presidente americano. Poco después de iniciarse su mandato presidencial fue acusado de escándalo sexual. En un periódico se le atribuyeron relaciones sexuales ilícitas con una mujer 28 años más joven que él. Sin embargo, el escándalo no afectó mucho a su popularidad y nuevamente salió elegido. El poder legislativo llegó a iniciar un juicio preliminar de implicaciones, o “impeachment”, que contenía varias alegaciones, entre ellas la del escándalo sexual.

El presidente negó casi todas las alegaciones, admitiendo sólo alguna de ellas parcialmente, guardando silencio, para que fuesen sus familiares y seguidores políticos quienes le defendiesen. Su defensa principal consistió en repetir que su vida privada no guardaba relación con su actividad profesional por lo que no debería repercutir sobre su reputación pública. Al final, no se llegó a alcanzar ninguna resolución al respecto y durante mucho tiempo se siguió discutiendo sobre los detalles del caso. No se trata de la historia de Bill Clinton sino de la de Thomas Jefferson. Aunque, por si acaso, no olvidemos que el abreviado nombre Bill Clinton se corresponde al real de William Jefferson Clinton. Y esa referencia nominal a Jefferson es un recuerdo, muy usual en Estados Unidos, respecto al tercer presidente de Estados Unidos, Thomas Jefferson (1743-1826).

JEFFERSON. Junto con Abraham Lincoln y George Washington, Jefferson constituye, desde hace casi dos siglos una referencia admirativa para todos los ciudadanos de su país. Su rostro está impreso en las monedas americanas, en los billetes de dos dólares, en un gran número de monumentos y, ¿cómo no?, en las conocidas efigies rocosas del Monte Rushmore. Su recuerdo siempre ha estado ligado a que, como Secretario de Estado, fue uno de los primeros autores de la Declaración de Independencia, así como a su eminente papel de dirigente político y filosófico. Su interés por las Artes y las Ciencias, se plasmó, tras su mandato presidencial, en su protagonismo en la fundación de la Universidad de Virginia.

Jefferson fue el primer presidente americano acusado de escándalo sexual. Las sospechas se publicaron, por primera vez, en 1802, al año de su presidencia (1801-1809), en un periódico de Richmond. Se le atribuían relaciones sexuales ilícitas con su esclava negra Sally Hemings. En 1805, en plena presidencia, fue la legislatura de Massachussetts quien inició su “impeachment”. Los hechos habían comenzado, en 1786, en París, donde Jefferson desempeñaba el cargo de embajador en Francia, tras la muerte de su mujer. Sally Hemings, de 14 años de edad, fue enviada a París para que acompañase a la hija menor de Jefferson. No se sabe lo que allí pudo ocurrir, pero lo cierto es, que Heming

acompañó a Jefferson en su vuelta a Estados Unidos, en 1789, permaneciendo a su servicio. Y, posteriormente, llegó a tener hasta cinco hijos, comenzando con Tom, en 1790 y finalizando con Eston, en 1808.

PATERNIDAD. ¿Quién era o quienes eran sus padres?. Algunos detalles apuntan hacia la paternidad de Jefferson. En primer lugar, su parecido físico con alguno de los niños. En segundo término, porque Jefferson residía en su mansión de Monticello en Virginia, donde también se encontraba la esclava Sally, en las épocas en que cada niño debió ser concebido. Y, en tercer lugar, el testimonio del cuarto hijo, Madison quien, en su edad adulta, afirmó que su madre había reconocido que Jefferson era el padre de todos sus hijos. Sin embargo, muchos historiadores han mantenido dudas respecto a esta interpretación y, junto a la descendencia legal de Jefferson, buscaban la explicación del parecido físico con Jefferson, indicando que la paternidad podría haber correspondido a Samuel o a Peter Carr, hijos de una hermana del presidente.

De ser Jefferson el padre real ello ayudaría a arrojar alguna luz sobre su verdadero carácter moral. En efecto, Jefferson, antes de 1780, había mantenido una fuerte posición en apoyo del movimiento antiesclavitud. Pero en esa fecha, coincidente con el inicio de sus hipotéticas relaciones con su esclava negra, su postura al respecto comenzó a cambiar, expresando claras reservas frente a la finalización de la esclavitud. Entre sus argumentos no era el menor el que ello podría significar una indeseable mezcla y amalgama racial de la población.

EL ADN. Dejando aparte cualquier juicio respecto a sus posibles relaciones sexuales, ¿fue Jefferson un gran hipócrita en el manejo de sus argumentos respecto a la esclavitud?. El ADN nos acaba de dar una prueba sobre la hipocresía de Jefferson. La investigación la ha realizado un equipo científico formado por genetistas de Virginia, Holanda y Reino Unido así como por bioquímicos y estadísticos de Oxford. Recordemos que la pareja cromosómica sexual femenina es XX, mientras que la masculina es XY. Ello significa que la mayor parte de la composición del cromosoma Y de un niño varón coincide con la del cromosoma Y paterno, es decir, que la información del cromosoma Y se va heredando a lo largo de la línea masculina de la descendencia, lo que puede servir para seguir el rastro paterno. Estos estudios cromosómicos necesitan del estudio de ciertos marcadores polimórficos del ADN (pequeñas regiones del ADN que varían entre los individuos) que conforman lo que se denomina haplotipo del cromosoma, dependiendo de las variantes de esos marcadores. En los últimos dos años diversos grupos investigadores han identificado a una serie de estos marcadores adecuados para el seguimiento del cromosoma Y, lo que está posibilitando estos estudios de herencia vía paterna.

Así lo ha hecho un equipo multidisciplinar (genetistas, bioestadísticos, bioquímicos) e internacional (ingleses, holandeses, americanos) de científicos que han analizado este cromosoma Y en algunos descendientes varones relacionados con Jefferson o con la esclava Sally. Sus resultados acaban de publicarse en la revista **Science**.

Una complicación adicional consistió en que Jefferson no dejó descendencia viva por vía masculina. Por ello, lo que los investigadores han analizado han sido a los descendientes varones vivos de un abuelo paterno de Jefferson, comprobando que en ellos existe un raro haplotipo característico de 19 marcadores polimórficos, que estaba ausente en otras 1200 personas de control analizada. Este haplotipo, “**el haplotipo Jefferson**”, tampoco se correspondió con los descendientes varones de los sobrinos del presidente (los hijos de su hermana), pero si fue compatible con el de los descendientes

varones de Eston Heming, el hijo menor de Sally. La probabilidad de que esa compatibilidad se diese por azar se evaluó en menos del 1%, por lo que con casi total seguridad se puede afirmar que, efectivamente, la paternidad de Eston le correspondió al presidente. También se ha obtenido la interesante conclusión de que el haplotipo de Jefferson, por el contrario, no es compatible con el de los descendientes varones de Tom Woodson, el primer hijo de Sally. Ello podría deberse dos posibilidades: a) que el presidente no fuese el padre de Tom; y b) que si lo fuese, pero que a lo largo de los descendientes varones alguna paternidad legal no fuese la real.

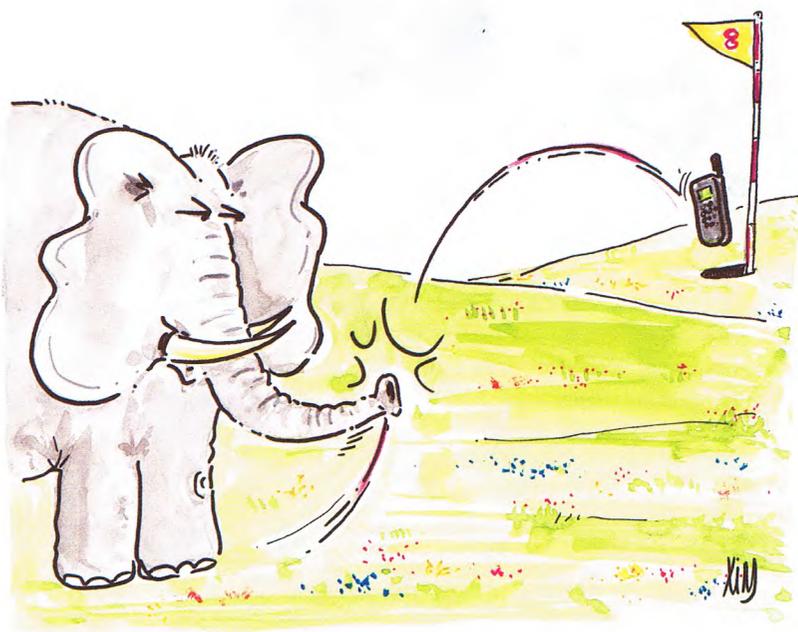
En todo caso, la investigación que comentamos ilustra una de las múltiples posibilidades de aplicación de las actuales técnicas de la Biología Molecular y deja bien claro que, al menos en su razonamiento acerca de la esclavitud, el presidente Jefferson fue un hipócrita total.

ALCOHOLISMO

El consumo de alcohol y la resistencia a sus efectos están inversamente relacionados con la concentración cerebral de un neuropéptido, el NPY o neuropéptido Y. La investigación se publica en uno de los últimos número de la revista Nature y sus autores son científicos de la Universidad de Washington que utilizaron ratones que podían o no producir (en este último caso, por una alteración genética del gen de NPY) neuropéptido Y. Los ratones incapaces de producir NPY bebieron más alcohol que los normales y fueron bastante menos sensibles a sus efectos sedativos e hipnóticos. Por el contrario, otros ratones transgénicos que producían más NPY que los normales, preferían beber menos alcohol y sucumbían más fácilmente a sus efectos.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Recientemente se han publicado algunos resultados contradictorios sobre los postulados efectos saludables del ajo. Según acaba de demostrar el Dr. Milner, la máxima autoridad mundial en el tema, todo radica en su preparación. Para obtener los máximos efectos, demostrados, anticancerígenos y anticolesterol, el ajo machacado debe dejarse a temperatura ambiente durante diez minutos, con lo que actúa su enzima alliinasa, responsable de la formación de beneficiosas sustancias azufradas. Esos efectos saludables no tienen lugar si los ajos, enteros o machacados, se someten al calentamiento, o cocción previa, sin dejar actuar a la alliinasa. Si el calentamiento o cocción se realiza tras los diez minutos de actuación de la enzima, los ajos aún conservan del 20-40% de su capacidad saludable. Conclusión: lo más efectivo sería machacar los ajos, dejarlos un poco tiempo a temperatura ambiente y usarlos crudos, como tales, o como aliño culinario.



23. LOS ELEFANTES NO NECESITAN TELÉFONO

No se trata de un juego de palabras ingenioso. En la competición científica anual que se realiza en las High School canadienses la investigación “Por qué los elefantes no necesitan teléfono”, propuesta por la joven estudiante Della Drury, ha obtenido la medalla de oro en la categoría de Ciencias Físicas Intermedias, al ser seleccionado como el mejor proyecto de ese nivel.

Por otra parte la naturalista Katy Pyne, una experimentada investigadora en bioacústica, acaba de publicar un libro titulado **El Estruendo Silencioso: En Presencia De Los Elefantes** (“Silent Thunder: In the Presence of Elephants”), en el que también aborda el tema de la comunicación entre los elefantes, llegando a las mismas conclusiones que Della Drury.

Los biólogos que estudian en África a estos animales están convencidos de que los elefantes, en ocasiones, pueden comunicarse unos con otros, a distancias inexplicablemente lejanas, de un modo no perceptible para los humanos. Como ejemplo podemos citar las experiencias de Rowan Martin, en Zimbabwe, realizadas sobre elefantas radiolocalizadas, pertenecientes a diferentes familias y controladas a lo largo de varios años. La conclusión es la de que estos animales, aún separados por una decena de kilómetros de bosques, son capaces de coordinar sus desplazamientos con el resto de la manada.

En la India, los elefantes se han utilizado como vehículos de transporte y carga durante muchos años, existiendo numerosos relatos sobre sus extraordinarias capacidades. Fue en 1972 cuando el naturalista M. Krishnan apuntó la posibilidad de que los elefantes pudiesen comunicarse entre sí usando frecuencias sonoras no audibles totalmente para los humanos. Es ahora cuando comienzan a aclararse los mecanismos concretos de tal tipo de comunicación.

SONIDO. Las ondas sonoras tienen naturaleza ondulatoria, lo cual significa que poseen una determinada longitud de onda (λ) que se relaciona con la velocidad de propagación (v , que es fija e igual, en el aire, a unos 340 metros por segundo), y con la frecuencia (f , que es el número de ondas por unidad de tiempo), de forma que $v = f \cdot \lambda$. Por tanto, una onda sonora poseerá menor longitud de onda si su frecuencia es más alta (sonido más agudo), mientras que a una mayor longitud de onda le corresponde una frecuencia menor (sonido más grave). El oído humano normal suele captar los sonidos cuyas frecuencias se corresponden al rango de frecuencias entre unos 30 y unos 15.000 Hertzios (1 Hertzio equivale a un ciclo por segundo). De ahí que el oído no pueda percibir bien los ultrasonidos de alta frecuencia ni tampoco los infrasonidos de muy bajas frecuencias.

El sonido usual que todos hemos oído, procedente de las trompas de los elefantes, es de baja frecuencia, pero dentro de los límites audibles, y se emite en situaciones de excitación, estando asociado a la diversión y al juego, aunque también con el miedo y la huida. Frecuentemente se emite cuando los elefantes son agredidos o agreden a otro u otros animales.

El sonido humano procedente de las cuerdas bucales se corresponde a un modelo de producción equivalente a un tubo lleno de aire abierto por un extremo y cerrado por el otro. El estudio de Dolly Drury, la joven canadiense antes citada, sobre los sonidos audibles de los elefantes, muestra la aparición de ciertos armónicos, que se correspondería a un modelo de producción equivalente a un tubo abierto por ambos extremos, es decir, igual que el de un tubo de órgano abierto. Sin embargo, ello exigiría la existencia de unas vías aéreas con longitudes demasiado largas, ¡incluso para un elefante!. Pero el Dr. Hezy Shoshani, un experto en elefantes de Wayne State University ha descubierto ciertas peculiaridades anatómicas en la cabeza de los elefantes que podrían funcionar como tales largas vías aéreas.

INFRASONIDOS. Lo que más nos puede llamar la atención es la capacidad de comunicación a gran distancia, inaudible para los humanos, que pueden mostrar los elefantes. Ello se debería a la producción de sonidos de muy baja posible. Para comprobarlo los investigadores han usado sofisticados equipos de registro y reproducción de sonido, entre ellos grabadores científicos Nagra IV SJ, micrófonos B&K así como radiotransmisores especiales acoplados a los cuellos de los elefantes. Los resultados muestran que, efectivamente, los elefantes emiten infrasonidos de baja frecuencia, que marcan sus vidas sociales aunque estén separados entre sí 3 ó 4 kilómetros. Entre esos comportamientos sociales está la competición entre los machos para la supremacía reproductora o la reunión de los individuos antes de emprender un viaje.

Esa tan baja frecuencia puede llegar hasta los 5 Hertzios, grabados en el caso de un elefante salvaje en la República Central Africana. En la sabana africana los sonidos más infrasónicos (unos 14 Hertzios) suelen corresponder a los elefantes machos que se hallan en un estado especial de secreción, en el que poseen un alto contenido en la hormona testosterona y sienten ansias de cópula y lucha. Las hembras en celo también parecen emitir unas llamadas o canción infrasónica durante unos 45 minutos, que atraen a los elefantes desde cualquier dirección.

Esta función en la cópula es importante ya que los elefantes adultos, machos y hembras, viven frecuentemente, alejados entre sí y se mueven imprevisiblemente. Una hembra se pone en celo una vez cada 4 ó 5 años y permanece en esa situación tan sólo 2 ó 3 días. Por ello, la facilitación del encuentro entre macho y hembra es esencial para aprovechar esa pequeña ventana de oportunidad. Y, realmente, ello es lo que suele ocurrir.

POSIBILIDADES. Realmente aún se sabe muy poco, desde el punto de vista científico, sobre los mecanismos fisiológicos de emisión y recepción de estos sonidos infrasónicos por parte de los elefantes. Incluso es posible que existan otros mecanismos alternativos de comunicación a gran distancia, por ejemplo, el de “sentir” el sonido transmitido por el interior de la tierra, de un modo análogo a otros animales que se comunican “sísmicamente”, tales como muchas ranas e insectos. Lo cierto es que, cuando los elefantes emiten sus sonidos infrasónicos inaudibles para los humanos, las vibraciones transmitidas por el interior de la tierra pueden medirse a una distancia de medio kilómetro, mediante detectores geológicos no demasiado sofisticados. Más aún, como los sonidos

viajan más rápidamente por el interior del terreno que por el aire ello significa que podrían ser detectados por las patas de los elefantes antes que por sus oídos. Y como ese retardo aumenta con la distancia del sonido emitido podría servir como una especie de señal indicadora de la distancia a la que se encuentra el elefante emisor.

Sean cuales sean los descubrimientos futuros sobre este tema, lo que ningún entendido pone en duda es la gran capacidad cognitiva de los elefantes. Un ejemplo de ello es que un elefante bien entrenado puede discernir y cumplimentar adecuadamente hasta 40 instrucciones diferentes.

HUMOS DAÑINOS

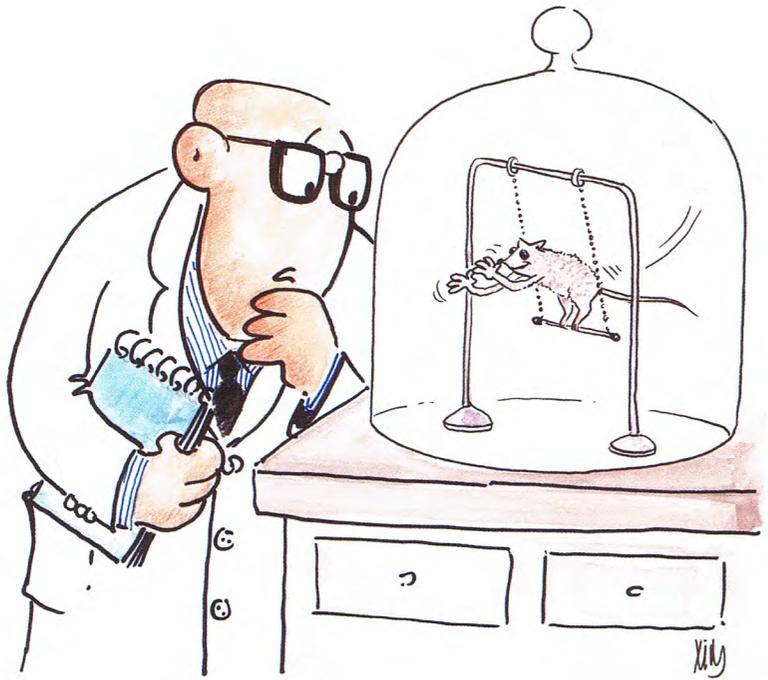
Investigadores japoneses, usando ratas como animales de experimentación, han demostrado que los gases de la combustión de los combustibles de automoción podían afectar los recuentos espermáticos. Las ratas se sometieron a los humos de combustión durante 12 horas por día durante un periodo de seis meses, usando tres niveles de gases, siendo el menor de ellos equivalente al doble del existente en una zona contaminada de Tokio. Comparadas con las ratas no expuestas a los humos, el conteo espermático de las expuestas se redujo desde un 21% a un 53%, según el grado ascendente de concentración de los gases.

ESPERMA DAÑADO

El espermatozoide también se daña por otro humo, el del tabaco. Así lo demuestra una investigación realizada en la República Checa, entre jóvenes de 25 años de edad. Entre los fumadores, y proporcionalmente a la intensidad del consumo de tabaco, se reduce el conteo espermático y también es más probable encontrar células anormales de espermatozoide, que poseen un cromosoma Y extra, es decir, que son XYY en lugar de XY. Las consecuencias de ello sobre la salud no son claras pues algunos hombres sanos poseen dotaciones XYY, pero en otros se produce un impacto negativo sobre su desarrollo mental y psicológico.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

El consumo de carne muy cocinada o muy asada puede ser perjudicial, debido a las reacciones que se producen entre sus aminoácidos y azúcares. Así lo demuestra una investigación realizada sobre unas 1000 mujeres, por científicos de la Universidad de Carolina del Sur. En concreto los hábitos estudiados incluyeron el consumo de tres tipos de carne "pasada": hamburguesas, filetes de ternera y tocino. El riesgo de sufrir cáncer de mama resultó aumentado entre un 50% para las consumidoras habituales de hamburguesas muy horneadas, de un 70% para el caso del tocino muy asado y de 220% para los filetes de ternera demasiado cocinados.



24. UN NUEVO PROYECTO GENOMA HUMANO

Hace unos días, con el auspicio de las Naciones Unidas, se ofrecía para ratificación de todos los países del mundo el texto de la “Declaración Universal del Genoma Humano y de los Derechos Humanos”. Y hace menos de un mes tenía lugar lo que se puede considerar como nacimiento del “Segundo Proyecto Genoma Humano”. ¿Qué es lo que sucede con el “Proyecto Genoma Humano”?

Renato Dulbecco es un investigador de origen italiano, nacionalizado americano, que en 1975 recibió el Premio Nobel de Medicina por sus excelentes trabajos virológicos. En 1986 se encontraba trabajando el cáncer de mama y los datos de su equipo investigador sobre las glándulas mamarias de las ratas le llevaron a describir lo que denominó como “**un caos genético**” en la expresión de los genes de las células cancerosas. Para dilucidar el origen del caos genético que afecta a los diferentes tejidos de los diversos seres vivos, entre ellos el hombre consideraba indispensable la identificación de todos los genes, por lo que en una reunión científica expresó que “*si el hombre ha sido capaz de conquistar la Luna, también sería posible que conquistase el genoma humano*”. No olvidemos que, en esas fechas, la velocidad de los estudios genómicos humanos era tal, que de no acelerarse, el desciframiento total podría haberse demorado varios siglos.

PROYECTO GENOMA HUMANO. Durante dos años se sucedieron las propuestas y, finalmente, el Departamento de Energía de Estados Unidos acogió favorablemente la idea, a la que se sumaron los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). En 1988, el Congreso americano le asignó una cantidad equivalente a la de la construcción de tres kilómetros de autopista. El objetivo último era conocer, en unos 15 años, la secuencia total del genoma humano, es decir, el encadenamiento de las dos veces tres mil millones de bases que lo constituyen, distribuidas en unas aproximadas cien mil largas cadenas o genes, que se sitúan en los 23 pares de cromosomas humanos. En otros países, entre ellos Francia, ya se venían haciendo esfuerzos en ese sentido, por lo que, para coordinar la actividad internacional, se fundó HUGO (HUMAN Genome Organization), un organismo en el que participan más de 50 países y de 1000 cualificados investigadores. Pronto sumaron también sus esfuerzos importantes diversas empresas privadas.

Conforme fue progresando el Proyecto Genoma Humano se fueron haciendo más evidentes las implicaciones legales, éticas y sociales del mismo, con una discusión fundamental sobre las consecuencias derivadas del conocimiento y la explotación de la información genética, que constituye nuestra más íntima individualidad biológica. En España, coordinadas por el profesor Santiago Grisolfá y con el apoyo de diversas Instituciones nacionales y de la UNESCO, se celebraron varias reuniones internacionales en las que se elaboraron Declaraciones que han sido básicas para la elaboración de la “Declaración Universal del Genoma Humano y de los Derechos Humanos”.

El Proyecto Genoma Humano comprendía diversas aproximaciones: construcción de mapas genéticos, elaboración de mapas físicos de menor o mayor detalle, secuenciación de las bases que constituyen el ADN, y almacenado e interpretación de los resultados.

Un mapa genético no es “un mapa de los genes”, sino el posicionamiento aproximado de varios miles de puntos de referencia sobre el genoma. Es como un abalazamiento o colocación de referencias en una larga carretera, y los jalones pueden ser sucesivos ríos, o pueblos o accidentes geográficos identificables. Las distancias físicas no están determinadas con exactitud y la localización se fija por las balizas adyacentes. La distancia genética existente entre dos jalones concretos se mide analizando su frecuencia de recombinación en el curso del fenómeno conocido como recombinación cromosómica. Un centimorgan de distancia genética equivale a que en el 99% de los casos, tras la recombinación, permanecen juntos los jalones, sin separarse.

Para elaborar mapas físicos, el ADN, por diversas técnicas, se rompe en fragmentos, cuyos extremos y longitud dependen del procedimiento utilizado. Cuanto más numerosos son los fragmentos más difícil es ordenarlos, estudiando sus solapamientos. Se pueden usar como referencias ciertas secuencias específicas de ADN e, incluso, secuencias parciales de los genes, a los que se les adosa alguna sonda específica de reconocimiento.

SITUACIÓN. Los objetivos marcados para el Proyecto Genoma en el quinquenio 1993-1998 se han cumplido con creces. Respecto a mapas genéticos consistía en lograr, al final del periodo, una resolución de 2-5 centimorgan (cM). En septiembre de 1994 se había conseguido una resolución de 1 cM. Para los mapas físicos el propósito era situar unas 30.000 balizas. Actualmente están cartografiadas más de 60.000. Respecto a secuenciaciones se esperaba alcanzar a finales de 1998 la cantidad de 80 millones de pares de bases, contando al genoma humano y al resto de genomas estudiados. La realidad es que antes de esa fecha superaremos los 200 millones de pares de bases humanas y unos 120 millones de pares de bases de otros seres. Y la secuencia completa de la bacteria *Escherichia coli* fue publicada en septiembre de 1997. Le había precedido la secuencia de la levadura, en abril de 1996.

En principio, el conocer actualmente aproximadamente un 7% del genoma humano puede parecernos modesto, pero no podemos olvidar que una gran parte del ADN no es activo informativamente, por lo que la porción investigada supone una buena proporción de la información genética activa. Además, se ha alcanzado una velocidad de secuenciación, continuamente acelerada, de más de 100 millones de pares de bases al año, con un costo inferior a 0,50 dólares por base. Y se anuncia que pronto podrá multiplicarse esa velocidad por un factor de 5 ó 7, reduciéndose los costos apreciablemente. Todo apunta a que en el año 2003 (o antes), el del cincuentenario del modelo de doble-hélice de Watson y Crick, se habrá completado la secuenciación del genoma humano.

NUEVO PROYECTO GENOMA. A la vista de lo ya conseguido se han rectificado los objetivos para el quinquenio 1998-2003 para lo que ya se comienza a conocer como **Segundo Proyecto Genoma Humano**. No se trata tan sólo de conocer la secuencia del Genoma Humano, sino también sus características individuales. Entre los genomas de dos personas normales distintas suele existir una variación de una base por cada secuencia de 1000 bases. En estas diferencias radica la individualidad genética que condiciona individualmente a cada persona, a su aspecto, a sus características biológicas,

a su forma de ser, a su propensión a las enfermedades, etcétera. Esas variaciones genéticas son los llamados polimorfismos simples de nucleótidos. Y su conocimiento y análisis será el núcleo principal del nuevo Proyecto Genoma Humano, lo que facilitará, en el futuro, la existencia de una verdadera Medicina o Terapia adaptadas a las circunstancias genéticas individuales. La iniciativa privada, sobre todo una nueva empresa creada por TIGR y Perkin Elmer, con desarrollo de microtecnologías propias, contribuirá muy importantemente al desarrollo global del proyecto. El hombre será capaz de contemplar y conocer la intimidad biológica más característica del propio hombre. Ello hace recordar las palabras de Einstein: “*La alegría de contemplar y de conocer es el regalo más hermoso de la Naturaleza*”, por lo que, a pesar de los riesgos derivados un mal uso de ese conocimiento, debemos confiar que del mismo se derivarán importantes e inimaginables beneficios para la humanidad.

BANCOS DE DATOS

La ingente cantidad de datos que se obtienen en las investigaciones del Proyecto Genoma Humano se almacenan en Bancos de Datos, oficiales o de empresas, accesibles a los investigadores, ubicados en Estados Unidos, Japón y algunos países europeos. Entre los que almacenan mapas genéticos destacan Genome Data Base, Database, Gbase y Human and Mouse Probes and Libraries. Entre los bancos de secuencias son notables los americanos Genbank y Genome Sequence Database, así como el DNA Database japonés y el EMBL del Reino Unido. Entre los bancos de proteínas los americanos Genpept y Protein Identification Resource, así como el europeo Swissprot.

CÉLULAS HÍBRIDAS DE RADIACIÓN

Entre las diversas técnicas existentes para el fraccionamiento del ADN genómico, ésta se basa en la acción de los rayos X sobre las células humanas, fragmentándose el ADN en porciones de varios millones de pares de bases. Tras ello las células humanas se funden con células de hámster, obteniéndose células híbridas, cada una de las cuales posee alrededor del 20% del ADN humano, que se cultivan y analizan posteriormente. La aplicación de esta técnica ha permitido fijar la posición en el ADN de unos 30.000 genes, lo que se puede consultar mediante Internet en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap98/>

APLICACIONES FARMACOGENÉTICAS

Del conocimiento del genoma se pueden derivar aplicaciones farmacogenéticas. Por ejemplo, la FDA americana acaba de autorizar el uso de la herceptina, fabricada por Genentech. Es un anticuerpo monoclonal para su uso en ciertos cánceres de mama avanzados en los que el gen Her 2 está sobreexpresado, lo que supone casi un 30% de los casos. El papel del anticuerpo monoclonal es el de bloquear al gen sobreexpresado.



25. LAS NAVAJAS SUIZAS DE LA NATURALEZA

Así las bautizó James McKerrow, un bioquímico de la Universidad de California, San Francisco (UCSF). El calificativo ha alcanzado eco científico y se refería a una clase de enzimas hidrolíticas, las proteasas, capaces de romper, por hidrólisis, a sus sustratos naturales que son las proteínas.

En esas enzimas, en esas proteasas, están depositadas, hoy día, muy grandes esperanzas para la lucha eficaz contra enfermedades tan diversas como el SIDA, el asma, la osteoporosis, la esquitomatosis, el resfriado común, los trastornos de la coagulación sanguínea e, incluso, muchas formas de cánceres. Ello se debe a que, en palabras del Dr. McKerrow, las proteasas se pueden considerar como las navajas suizas multiusos de la Madre Naturaleza, ya que pueden poseer muy diferentes funciones, a pesar de que lo normal es que tengan unas características estructurales muy semejantes.

FUNDAMENTOS. Los miles de procesos y transformaciones moleculares que ocurren en las células y seres vivos son sorprendentemente efectivos gracias a que cada uno de ellos suele contar con un catalizador específico, una enzima, que acelera la reacción correspondiente. Salvo contadas excepciones, las enzimas son proteínas y son codificadas por sus correspondientes genes. Sus sustratos, o sustancias que se transforman en los productos de reacción, pueden ser de muy diferente naturaleza. Hoy, nos interesa comentar el caso particular de las enzimas proteasas, en las que sus sustratos son proteínas, que sufren reacciones de hidrólisis (proteolisis) en los enlaces peptídicos que unen, entre sí, a sus aminoácidos constituyentes.

Muchas reacciones proteolíticas son básicas para nuestra fisiología normal. Por ejemplo, las proteínas que ingerimos en nuestros alimentos hemos de digerirlas e hidrolizarlas hasta sus aminoácidos constitutivos. Ello se realiza, extracelularmente, en nuestro sistema digestivo, con las proteasas presentes en los jugos pancreático e intestinal. Otros ejemplos diferentes son los variados mecanismos intracelulares de proteolisis, capaces de caracterizar e hidrolizar intracelularmente a las proteínas que envejecen y se deterioran, favoreciendo así su renovación. A lo largo de las etapas de fabricación de diversas enzimas (entre ellas algunas de las propias proteasas digestivas) y de hormonas (entre ellas la insulina) también son necesarias algunas acciones proteolíticas determinadas. Lo mismo sucede con sistemas, fisiológicamente tan importantes, como el de la coagulación sanguínea.

En resumen, las acciones de las proteasas son imprescindibles para nuestra fisiología normal. Existen multitud de enzimas proteasas diferentes, pero muchas de ellas

poseen un gran número de similitudes estructurales entre sí. Cada una de ellas presenta una cierta especificidad, mayor o menor, hacia su sustrato o sustratos propios (siempre proteínas) y esa especificidad se refleja en la localización molecular del sitio de su acción hidrolítica, a lo largo de la molécula de su sustrato, así como en la naturaleza de los aminoácidos que conforman los enlaces peptídicos hidrolizables.

LAS PROTEASAS MALAS. La necesidad de las proteasas no es exclusiva de los seres superiores, ni de condiciones fisiológicas normales. La acción de las proteasas puede ser perjudicial en muy diferentes circunstancias. Serían las “proteasas malas”. Repasemos algunas de ellas.

Muchos agentes infecciosos utilizan sus propias proteasas, o las de las células en las que se introducen, a fin de poder llevar a cabo la invasión y diseminación. Así sucede con el virus del SIDA, ya que las proteínas que necesita el virus para reproducirse y multiplicarse en una célula se sintetizan en forma de una gran molécula proteínica precursora. Para procesarla, y ayudar a convertirla en sus proteínas, el VIH usa una proteasa hidrolítica propia del virus.

Las proteasas representan papeles similares en los ciclos vitales de otros virus, incluyendo a los coronavirus, causantes de más de un tercio de todos los casos de resfriado común. Y, cambiando de escenario, las proteasas contribuyen, asimismo, de modo importante, a la respuesta inflamatoria.

En otro orden de cosas, las proteasas participan en las primeras etapas de la malignización, ya que rompen las proteínas encargadas de mantener adecuadamente a las células en su sitio, lo que ayuda a las células cancerosas a que escapen del lugar del tumor primario y a que se diseminen a otras zonas corporales. Otra muestra de la variedad de sus actuaciones, es que la muerte programada celular, conocida como **apoptosis** o suicidio celular, puede realizar un papel importante protector en el organismo al hacer desaparecer, destruyéndolas, a células perjudiciales o innecesarias como las que existen a lo largo del desarrollo embrionario o en los procesos de malignización celular. Pues bien, ciertas proteasas también puede afectar a esos sistemas.

La conclusión, pues, parece clara. Si existen proteasas que son responsables o ayudan a que se desarrollen muy diversas situaciones patológicas, un medio eficaz de lucha sería el de inhibir a las “proteasas malas”, mediante fármacos específicos adecuados que no afectasen a las “proteasas buenas”. Esta aproximación serviría para luchar contra infecciones (SIDA, resfriado común, esquitomatosis parasitaria), procesos inflamatorios (asma, artritis reumatoide), desajustes de la coagulación sanguínea e, incluso, ciertas formas de cáncer.

ESPERANZAS. ¿Es ello posible?. El ejemplo logrado en el control del SIDA es significativo, con el uso de inhibidores de la proteasa del virus. Por ello, muchas compañías farmacéuticas, de pequeño o de gran tamaño, están dedicando fuertes esfuerzos a encontrar terapias basadas en los inhibidores de proteasas y ya se están haciendo ensayos clínicos preliminares con algunos.

Entre ellos, figura la molécula APC366, desarrollada por ARRIS PHARMACEUTICALS como un posible tratamiento para el asma. Inhibe a la enzima triptasa. Esta enzima contribuye, tanto por mecanismos directos como por indirectos, a los síntomas del asma y está relacionada con ciertas células del sistema inmunitario que se activan por diversos alérgenos de polvo, pólenes o ácaros. La molécula APC366 y otros

inhibidores desarrollados por los investigadores de ARRIS se han obtenido mediante los nuevos métodos de la Química combinatoria. Los ensayos sobre animales han sido satisfactorios y los primeros ensayos clínicos también han resultado esperanzadores.

La misma empresa anterior, ARRIS, así como SMITHKLINE BEECHAM, están obteniendo inhibidores de la proteasa catepsina K, con la esperanza de que sean capaces de combatir el desarrollo de la osteoporosis. Ya cuentan con unas moléculas a las que han denominado, respectivamente, APC3328 y E64. Y, entre las diversas investigaciones que se están haciendo para encontrar inhibidores de proteasas relacionados con el cáncer, destacan las de Lance Liotta, del Instituto Nacional del Cáncer de USA. Está desarrollando las llamadas moléculas TIMP (inhibidores tisulares de metaloproteasas), capaces de bloquear a las enzimas proteasas usadas por varios diferentes tipos de células cancerosas para cortar a las fibras de colágeno de la matriz extracelular. Esta acción proteolítica ayuda a la diseminación de las células cancerosas y a que ocurra la **angiogénesis** o formación de nuevos vasos sanguíneos que favorecen las metástasis. Por cierto, ciertos alimentos a los que se les achacan propiedades anticancerígenas, como es el caso de la soja, parecen contener sustancias, como las saponinas, que actúan inhibitoras de proteasas.

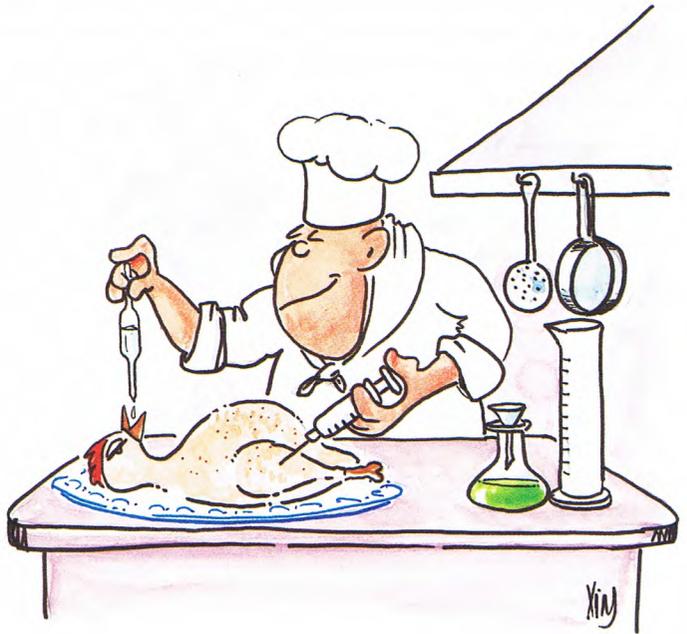
Estos son sólo unos de los muchos ejemplos existentes en este nuevo enfoque de búsqueda de compuestos de utilidad farmacológica. Como las acciones de las proteasas participantes de procesos patológicos son múltiples, es seguro que el estudio de su bloqueo será un campo científico fascinante durante mucho tiempo

ALIMENTACIÓN Y SALUD

En el último número de la revista científica NEURON se publica una investigación americana realizada por científicos del Instituto Salk para profundizar el papel de la vitamina A. Para ello compararon ratones normales con ratones "knockout" que carecían de los genes correspondientes a dos proteínas receptoras de la vitamina A, por lo que son incapaces de incorporarla. Los resultados obtenidos demuestran que la vitamina A afecta favorablemente a ciertas regiones cerebrales, especialmente el hipocampo, relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

VACUNAS Y SIDA

También en uno de los últimos números de la Revista Science se incluye un importante hallazgo en el camino del desarrollo de una vacuna eficaz contra el SIDA, basada en la respuesta inmunológica hacia la proteína gp120 del virus, que actúa como una especie de llave de la entrada del virus a las células. Hasta ahora este enfoque había fracasado, posiblemente porque no se había acertado con los "epítomos" o zonas más adecuadas de la proteína. Ahora se acaba de tener éxito, usando ratones como animales de experimentación, utilizando estructuras moleculares, obtenidas por ingeniería genética, que simultáneamente expresan proteína gp120 y receptor al que esa proteína se une. Esto abre el camino para la futura posible obtención de inmunógenos que puedan



26. GASTRONOMÍA, ¿MOLECULAR?

“Si no sois capaces de un poco de brujería, no merece la pena que os ocupéis de la cocina”. De este modo opinaba la escritora francesa Sidonie-Gabrielle Colette en su libro “Prisiones y paraísos”. Y, sin duda, una buena parte de lectores y críticos literarios estarían de acuerdo en pensar de esta escritora tan sobresaliente en buena parte de la mitad del presente siglo, que nadie como ella supo expresar tan bellamente la exacta evocación de sonidos, olores, sabores y colores.

Por ello hablar de química, física o ciencia de la cocina o de gastronomía física o molecular podría parecer una herejía para los degustadores de la buena mesa. Sin embargo, no es así, y la ciencia puede desentrañar las razones físicas y químicas en las que se basan algunos de los platos maestros de los grandes “chefs”. Ello a la par que nos puede aportar un gran número de interesantes recomendaciones que puedan mantener el toque artístico o la inspiración que caracterizan la cocina creativa, pero que simultáneamente ayuden a entender y aprovechar los diversos procesos físico-químicos que intervienen en la preparación culinaria de los alimentos.

Así lo ha entendido el Dr. en Ciencias Químicas Joaquín Pérez Conesa, quien posee un dilatado y brillante currículum científico. Cuenta con experiencia profesional en varias universidades extranjeras, dotes pedagógicas adquiridas de su etapa de profesor universitario de Química Inorgánica (de las cuales yo llegué a beneficiarme como alumno), sentido práctico derivado de su experiencia profesional en una gran Industria, y con la curiosidad característica de todo buen investigador. Y, degustador de los placeres de la vida, entre ellos los culinarios, ello le ha llevado a preocuparse por los temas comunes a la ciencia y a la cocina, que ha sabido plasmar su recién publicado libro **Cocinar con una pizca de ciencia**. Realmente, ¿es ésto posible?. Y si lo fuese, ¿sería conveniente hacerlo así?.

PRECEDENTES. En 1994, en la revista INVESTIGACIÓN Y CIENCIA ya publicaron un artículo titulado “**Química y física de la cocina**” un profesor emérito de la Universidad de Oxford, el Dr. Nicholas Kurti y un periodista científico francés, Hervé This-Benckhard. Ellos constataban que en la cocina todavía predominaban las supersticiones y cuentos de viejas, tendiendo a permanecer fieles a las tradiciones y prácticas culinarias que han sido enseñadas. La desconfianza que, generalmente, provocan las explicaciones científicas de los misterios culinarios, contrasta con la situación en otros campos creativos humanos como la música, la pintura o la escultura. Por ejemplo, nadie niega que la ciencia ha servido para mejorar las técnicas de conservación, reproducción o divulgación de las obras de arte, sin poner en peligro alguno la creatividad.

Otro tanto debería ocurrir con los procesos culinarios. La física y la química son capaces de investigar el estado de las extracciones, cocciones, separaciones,

emulsiones, suspensiones y emulsiones que, a menudo, son características del cocinar. Y los estudios moleculares nos permiten conocer y anticipar el comportamiento de los hidratos de carbono, los lípidos, los aminoácidos y las proteínas que, mayoritariamente componen los alimentos.

Entonces, a guisa de ejemplo, ¿sería posible saber las razones científicas de por qué unos arroces salen empastados y otros sueltos?. ¿Por qué unas albóndigas nos pueden salir apelmazadas y duras mientras que otras se deshacen durante la cocción?. ¿Cómo se puede asegurar que una carne cocinada quedará suave, gelatinosa, tierna y jugosa?. ¿Por qué razón algunas verduras hay que hervirlas solas o cuál es la causa de que las mezclas de otras sean incompatibles?. Precisamente estos interrogantes, junto con otros más, pueden encontrar adecuada contestación, según Margarita Cienfuegos, autora del prólogo, en el libro **Cocinar con un poco de Ciencia** del Dr. Pérez Conesa.

EL LIBRO. El original libro al que nos estamos refiriendo consta de tres partes. La primera, de Generalidades básicas, afronta prontamente la disyuntiva ¿Ciencia o Arte? e, inmediatamente, en un lenguaje comprensible para los lectores no científicos trata de los principales ingredientes de cualquier proceso culinario, es decir, el calor, el agua y los componentes alimentarios hidratos de carbono, lípidos, proteínas y especias. El papel protagonista de la carne merece un apartado especial y las reacciones de Maillard, cuya naturaleza e intensidad pueden hacer que el producto culinario sea exquisito o que sea incomedible, son ilustradas con ejemplos prácticos de su adecuada utilización e incentivación.

La segunda parte del libro es muy original y trata, sobre todo, del más universal de los procesos culinarios, el de la cocción, abordado con criterio científico-culinario, distinguiendo, por ejemplo, entre las diferentes variantes de la cocción con medio acuoso (reflujo, evaporación controlada, etcétera) aplicadas a los diferentes productos: hervidos, caldos, potajes, consomés, estofados, guisos, arroces y demás. El tema de la cocción en medio graso, junto con sus procesos complementarios, sirve para tratar científicamente de otros productos como frituras, rebozados, empanadillas, croquetas, albóndigas, tortillas, escabeches y varios más. El tercer tipo de cocción, en medio gaseoso, nos desvela las principales características científicas básicas que acompañan a los asados de carne, pescado y hortalizas en sus variedades más frecuentes: al horno, a la brasa, a la plancha o la sal.

Al tema de las emulsiones y mahonesas se le presta una atención particular, tras lo cual, la última parte del libro cubre una serie de recetas cuya originalidad es la de estar presentadas en forma de didácticos diagramas científicos de flujo que hacen entendible lo que está sucediendo, desde el punto de vista químico físico, en cada momento. Una vez entendido el principio en que se basan, resulta muy simple introducir variaciones experimentales y crear o recrear nuevas recetas.

EL PATO ASADO. Una de las innumerables aplicaciones que se pueden derivar de una aproximación gastronómica molecular estaba incluida en el artículo, previamente citado, de Kurti y This-Benckhard. La carne asada tiene más sabor que la cocida porque las reacciones de Maillard, a las que nos referimos anteriormente, crean la costra de las carnes asadas. Por otra parte, cuando se cocina la carne en un horno de microondas, se calienta rápida y uniformemente a 100°C, temperatura a la que permanece mientras que conserve agua. Una aplicación de ambos elementales conocimientos científicos podría servir para preparar sencilla y rápidamente un buen pato asado a la naranja Cointreau. Las piezas del pato se ponen a la parrilla o se fríen para tostarlas. A continuación, con

una jeringuilla hipodérmica, se les inyecta licor Cointreau, que posee mucha agua por lo que absorberá bien las radiaciones del microondas. Se introducen las porciones del pato así tratadas en el horno microondas para cocinarlas por dentro, lo que necesita muy pocos minutos. Con ello, la carne se cuece desde su interior en un medio con gusto a naranja, mientras que está dorado por fuera, constituyendo así una versión moderna y científica del engorroso procedimiento tradicional de preparación del pato a la naranja.

Este es un ejemplo de las aplicaciones de la ciencia a la cocina, en este nuevo campo de la gastronomía molecular que necesita de mucho mayores conocimientos e investigaciones que los que hasta ahora existen. Así podremos deleitarnos con el placer de comer, el único, según el gran Savarin, que tomado con moderación, no produce cansancio.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

En el último número de la revista **AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION** se incluye una investigación realizada por investigadores de la **HARVARD SCHOOL OF PUBLIC HEALTH** de Boston durante 10 años sobre unas 72.000 mujeres de edad media. Las mujeres que consumían más de 109 microgramos de vitamina K diarias presentaron un riesgo de sufrir fracturas de cadera un 30% menor que las que tomaban menos vitamina K. La procedencia media de la vitamina K era: lechugas (29%), brócoli (15%), espinacas (12%), col (7%), coles de Bruselas (5%), etc. Globamente, quienes consumían lechugas una o más veces diarias presentaron un riesgo 45% menor que las mujeres cuyo consumo de lechugas era inferior al de una vez a la semana.

HELICOBACTER PYLORI

Esta bacteria se presenta en cepas diferentes y está relacionada con diversas enfermedades gastrointestinales, desde úlceras y gastritis hasta ciertas formas de cánceres de estómago y se pensaba que la multiplicidad patológica podría corresponderse a una multiplicidad genética. Por primera vez, acaba de realizarse una investigación genética comparativa sobre dos cepas, aisladas en diferentes países, con un intervalo de 7 años, involucradas en diferentes patologías. Los resultados han mostrado una sorprendente similitud en sus genomas, lo que será de gran ayuda para el desarrollo futuro de fármacos y vacunas contra la bacteria

CREACIÓN ARTIFICIAL DE VIDA

El grupo liderado por el prestigioso científico americano Craig Venter está en camino de conseguirlo. Se basarán en una bacteria microscópica llamada *Mycoplasma genitalium*. Esta bacteria se aloja en el tracto genital humano, y no causa enfermedad conocida, pero tiene la característica de tener menos genes, unos 470, que cualquier otro organismo que se haya estudiado hasta ahora. Se trata de dilucidar cuáles de ellos son esenciales para la existencia de vida, para posteriormente obtenerlos de la bacteria e intentar recrear un nuevo organismo vivo a partir de ellos.

27. LUCES DE ESPERANZA

Hace algo más de cinco años, en otro artículo de divulgación científica analizábamos las posibilidades de un nuevo tipo de aproximación terapéutica, bautizada como terapia fotodinámica, con motivo de que, por aquella época, en Canadá, se había producido la primera aprobación oficial del uso de una sustancia fotodinámica, la fotofrina II.

En principio, se trata de la administración de un agente fotosensibilizante, que posee la propiedad de ser concentrado lo más intensa y selectivamente posible en las células de los tumores cancerosos a tratar. Tras ello, se somete a la acción de una radiación luminosa, con una longitud de onda adecuada para que actúe sobre el agente fotosensibilizante y lo transforme o destruya dando lugar a la aparición local, intratumoral, de otras sustancias muy tóxicas, capaces de destruir a las células neoplásicas, sin que las células vecinas, sanas, se afecten en demasía. Hace unos veinte años comenzaron a realizarse investigaciones serias al respecto y, en 1988, se iniciaron los primeros ensayos clínicos de fase III. Transcurrido algún tiempo, parece oportuno que examinemos si las primeras esperanzas han cuajado en aplicaciones concretas o si, por el contrario, se han desvanecido.

PRECEDENTES. Las raíces del uso médico de la activación luminosa hay que buscarlas en las medicinas seculares de la India, China o Egipto. Durante miles de años sustancias presentes en los extractos de plantas de las malezas del río Nilo, que contenían psoralenos, se han empleado contra ciertos desórdenes de la piel, como el vitíligo o la psoriasis. Lo que les ocurre a los psoralenos ingeridos es que se acumulan en las células enfermas de la piel, en las zonas de vascularización aumentada y funcionan como una especie de cremallera atascadora sobre la estructura doble hélice del ADN, el material genético celular, evitando la replicación de las moléculas de ADN y, por ende, la división y proliferación de las células enfermas. De un modo semejante actúan los PUVA, es decir, los psoralenos activables por la luz ultravioleta, una de cuyas varias aplicaciones, se hace sobre la sangre de pacientes con ciertas patologías de las células blancas.

La reacción fotodinámica fue acertadamente descrita por Raab, en 1900, con motivo de sus estudios sobre los efectos de la luz en la vida o muerte de los paramecios, unos protozoos ciliados muy comunes en las charcas de agua dulce. Los paramecios expuestos a la sustancia acridina y a la acción de la luz morían, pero no aquellos expuestos sólo a la acridina o a la luz. Cuatro años después, otros investigadores, Tappeiner y Jodlbauer, acuñaron el término de fotodinámica.

APLICACIONES. En las aplicaciones terapéuticas de la fotodinámica el fotosensibilizador puede ser administrado vía intravenosa, oral o tópica. Tras su acumulación selectiva por las células tumorales, suele ser sometido a la acción de ondas luminosas láseres, de longitud de onda específica para el sensibilizador. El resultado final deseable es la

necrosis tumoral, que ocurre mediante mecanismos en los que suelen participar los radicales libres oxigenados, con procesos fotoquímicos, térmicos, electromecánicos y de fragmentación molecular, que incluyen la oclusión vascular del tumor, con el deseable efecto final de que se necrose el tejido neoplásico, pero se preserve el normal.

En la actualidad, la terapia fotodinámica ya ha sido aprobada, para el tratamiento clínico, en seis países y, entre las autorizaciones para su uso, se incluyen las del carcinoma recurrente de vejiga así como de los carcinomas obstructivos y precoces de esófago, estómago y árbol traqueobronquial. También, por parte de la FDA, en Estados Unidos se ha autorizado para ciertas aplicaciones tras que, en 1995, se produjese la de la fotofrina, para el tratamiento del cáncer obstructivo de garganta en pacientes no tratables con otras terapias. Es de destacar que en los últimos años se han conseguido, con buenos resultados, curaciones superiores al 90%, y ensayos clínicos muy satisfactorios sobre carcinomas basales y escamosos de la piel, así como sobre carcinomas de cabeza y cuello, incluyendo boca, faringe, y árbol traqueobronquial.

Otra utilización diferente y prometedora es la del diagnóstico fotodinámico de las lesiones, incluidos diversos carcinomas, situadas en las mucosas, en los casos en los que tales lesiones no son identificables macroscópicamente. La técnica fotodinámica también es aplicable en el diagnóstico intraoperatorio, para determinar los márgenes libres de tumor, tras haber resecado la pieza tumoral. O en el seguimiento de los pacientes neoplásicos ya intervenidos, a fin de diagnosticar precozmente los riesgos de recurrencias o de tumores secundarios.

DIFICULTADES Y ESPERANZAS. La ventaja de la terapia fotodinámica, cuando es aplicable, sobre otras posibilidades más convencionales, es la de que consigue la destrucción del tejido tumoral, con preservación del normal, además de que su aplicación repetitiva no presenta riesgos adicionales. Ello es de particular importancia en los cánceres de cabeza y cuello, donde una pérdida sensible de tejido puede significar un gran detrimento funcional.

Entre las dificultades a tener en cuenta se deben citar algunas. Los fotosensibilizadores, más usados hasta ahora son la fotofrina y el ácido delta-amino levulínico (precursor metabólico de la protoporfirina IX, que es el verdadero fotosensibilizador intracelular). Ambos se sensibilizan con longitudes de luz bajas, a 630-635 nm, lo que conlleva un bajo poder penetrante de la radiación, de sólo 0,5 a 1 cm dentro del tejido, lo que significa la imposibilidad de que ni los tumores sólidos grandes, ni los profundos, puedan ser iluminados o tratados uniformemente. Un efecto colateral, sobre todo de la fotofrina, es el de la fotosensibilidad de la piel, que puede durar hasta 6 semanas tras el tratamiento, lo que significa que los pacientes, durante ese periodo, no pueden recibir la luz solar.

Las principales esperanzas radican en la obtención de mejores fotosensibilizadores que superen las limitaciones de los existentes. Se están sintetizando y probando muchos de estos fotosensibilizadores de segunda generación, algunos de los cuales muestran propiedades prometedoras. La otra principal posibilidad de mejora es la de las fuentes luminosas, investigándose con diversos láseres, que producen luz de diferentes longitudes de onda, así como con la aplicación de fibras ópticas que permiten transportar la luz y difundirla homogéneamente en el tumor.

La terapia fotodinámica, con sus aspectos limitantes, pero también con sus excelentes facetas esperanzadoras, nos está proporcionando un nuevo instrumento de

lucha contra las enfermedades, en este caso contra los tumores. Aunque su aplicación puede ser amplia, por sus características, es en la Otorrinolaringología donde será especialmente útil. Así lo entienden los profesionales, entre ellos algunos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, con experiencia personal en el tema, a quienes hay que agradecer bastantes de los datos que hemos tratado de comentar en esta divulgación.

FOTOFORESIS

Es una variante de la terapia fotodinámica. Sus resultados son excelentes, para reducir el rechazo de trasplantes de corazón, desde un 50% hasta un 20%, según un reciente artículo publicado en THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Se semejan a los de una vacuna, alertando al sistema inmunológico corporal para destruir a las células blancas sanguíneas que atacan al órgano trasplantado. Al paciente se le retira una pequeña parte de su sangre que se mezcla con un fotosensibilizante (metoxsaleno) y se expone a la luz UV. Ello provoca el daño de las células blancas, que mueren tras la reinfusión, y provocan una adecuada respuesta inmune.

TUMORES CEREBRALES

En cinco grandes hospitales de Estados Unidos y Canadá se está evaluando la terapia fotodinámica con fotofrina como tratamiento previo a la extirpación quirúrgica de tumores cerebrales. Los primeros resultados indican que ello consigue duplicar (desde 51 semanas a 91 semanas) las expectativas de vida, hasta ahora existentes, tras la cirugía. La fotofrina se administra intravenosamente y desaparece de los tejidos normales a las 30 horas, pero permanece en el tejido normal, donde es sensibilizada mediante un rayo láser. Tras la muerte de las células malignas los restos del tumor son extirpados quirúrgicamente.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Existen bastantes investigaciones sobre la relación entre nutrientes e incidencia de cáncer de colon. Por ejemplo, la reducción de un 35% del riesgo en mujeres, frecuentes consumidoras de ajo; la reducción de un 58% del riesgo en personas suplementadas con 0,2 miligramos diarios de selenio; estudios experimentales sobre animales en los que la carencia de ácido fólico aumenta el riesgo de ese tipo de tumor; los controvertidos efectos de las fibras, etcétera. Ahora acaba de hacerse pública una extensa investigación realizada sobre pacientes operados de cáncer de colon en la que se concluye que un elevado consumo de leche, debido a su contenido en calcio, tiene un efecto favorable en las expectativas existentes, en cada caso, tras la extirpación.

28. CLONACIÓN DE MAMÍFEROS: ¿UN CAPRICHOS?

Megan, Morag, Dolly y Polly han alcanzado el estrellato. Pero no se tratan de artistas. Simplemente, son ovejas y su fama es biológica. Con ellas se ha demostrado la factibilidad de la clonación de mamíferos incluyendo, posiblemente, al hombre. Pero, sobre todo, constituyen el punto de partida de una nueva era: la del uso de las técnicas y los productos de la clonación para usos biomédicos.

Seres vivos clónicos son aquellos que tienen un mismo genoma. La inmensa mayor parte de nuestro material genético se encuentra en el núcleo celular, en forma de cromosomas, constituidos por genes, heredados de una forma mixta a partir de los genes presentes en las células sexuales paterna y materna originarias del embrión. Pero también, los mamíferos, poseemos un poco de material genético en otros suborgánulos celulares que son las mitocondrias. La característica principal en este último caso es que la herencia sólo se transmite por vía materna.

Por ello, dos seres vivos que sean enteramente clónicos son como los hermanos univitelinos, derivados de una única y primera célula fecundada que en las primeras etapas de su desarrollo embrionario, cuando aún posee un pequeño número de células iguales, diese lugar a su separación en dos embriones, cuyas células poseerían análogos genes nucleares y mitocondriales. Muchas veces, sin embargo, se consideran individuos clónicos aquellos que poseen el mismo material genético nuclear, con independencia del mitocondrial.

CLONACIONES. Desde hace tiempo los expertos ya sabían obtener ovejas, vacas y otros animales genéticamente iguales, a partir de un embrión inicial que se dividiese en varias partes, reproduciendo artificialmente el fenómeno de los hermanos univitelinos. Pero éste es un proceso bastante laborioso, en el que es difícil controlar exactamente la naturaleza del material genético de partida. Hace ya casi 40 años que el científico John B. Gurdon realizó otro tipo de experiencias con transferencias de núcleos en ranas, obteniendo ranas clónicas.

En los procesos de clonación hay que distinguir tres tipos de maternidades/paternidades. En primer lugar, por el origen de las células donantes del núcleo celular, es decir, de la información genética: se trataría de la madre o padre biológicos. En segundo lugar, la procedencia de los óvulos, recientes y sin fecundar, a los que se les elimina su núcleo que es sustituido por el núcleo donado, tras lo cual, se induce la formación del embrión. Y, en tercer lugar, la madre "alquilada" o subrogada, a la que se implanta el embrión, para que nazca el nuevo ser. La clonación de mamíferos no es fácil y hubo de esperar tiempo, culminando en el verano del año 1995 con el nacimiento de Megan y Morag, dos corderos, en el Instituto Roslin, cerca de Edimburgo. No eran fruto de la unión de un espermatozoide con un óvulo, sino que su material genético nuclear, idénticos en ambos, procedía del núcleo de unas células embrionarias extraídas de un embrión de nueve días. Por ello, Megan y Morag son reproducciones clónicas del embrión de partida.

El paso siguiente consistió en que el origen del material genético nuclear no fuese embrionario, sino del núcleo de una célula mamaria madura. Y la célula receptora del núcleo procedía de un cultivo celular de laboratorio realizado a partir de células fetales de 26 días. Con ciertos aciertos experimentales, tras la fusión, se consiguió poner en marcha el programa celular del desarrollo embrionario, con una expresión de los genes de la célula madura semejante a como si procediesen de una célula sexual espermatozoide. El anuncio del nacimiento de Dolly, realizado en febrero de 1997, tuvo una gran repercusión informativa: sugería la posibilidad teórica de la clonación en humanos. Posteriormente se comprobó fehacientemente que, genéticamente Dolly era clónica de su madre adulta donante del genoma. Y su normalidad fisiológica se plasmó en el hecho de que al llegar a la madurez, Dolly parió un cordero sano, Bonnie, tras un apareamiento y gestación normales.

CLÓNICOS TRANSGÉNICOS. A los mamíferos clónicos se les puede insertar un gen no propio, con lo que obtendríamos transgénicos, capaces de expresar la información codificada por ese transgén. Los científicos del Instituto Roslin, usando células embrionarias clónicas en cultivo, lograron incorporarles el gen del factor IX humano, proteína de la coagulación sanguínea, usada en el tratamiento de la hemofilia B. Así nacieron las primeras ovejas clónicas transgénicas, tal como Polly, en el verano de 1997. Estas ovejas son capaces de segregar esa proteína humana como si fuese un componente normal de su leche. Ello demostró que la clonación es capaz de permitir la introducción de genes específicos de otros mamíferos y la posibilidad de obtención de verdaderos rebaños portadores y expresadores de esos genes.

Ian Wilmut del Instituto Roslin, y de la empresa biotecnológica PPL Therapeutics, ha sido el director científico de todas estas consecuciones. Recientemente, en una revisión general, publicada en la revista *Scientific American* (Investigación y Ciencia, en versión española), afirmaba su convencimiento de que una vez logradas la modificación genética de los mamíferos y su reproducción ulterior, la biomedicina debe buscar sacarles partido a estas nuevas posibilidades. ¿Cómo podría lograrse?. Consideraremos sólo unas pocas de estas posibilidades.

CLONACIONES BIOMÉDICAS. La escasez de órganos para trasplantes es acuciante. Las “reacciones inmunitarias hiperagudas” imposibilitan, por ahora, los xenotrasplantes a partir de órganos animales, como los de cerdo. Sabemos que ello se debe a que diversas proteínas del cerdo han sido modificadas previamente gracias a la acción de la enzima alfa-galactosil transferasa. Por ello, en diversos lugares del mundo se está investigando intensamente para conseguir, mediante Ingeniería Genética, anular a esa enzima. Tras ello se obtendrían los correspondientes cerdos clónicos transgénicos con órganos trasplantables a receptores humanos cuyo tratamiento contra el rechazo inmunitario por el xenotrasplante podría ser más eficaz que lo inútil que lo es por ahora.

La **enfermedad de las vacas locas** y sus vertientes humanas a todos nos preocupan. A través de las clonaciones transgénicas podrían crearse rebaños de reses carentes del gen responsable de la proteína del príon. No parece que puedan aparecer inquietudes éticas respecto a los ejemplos expuestos hasta ahora.

La investigación sobre enfermedades genéticas humanas podría mejorar notablemente si los científicos dispusieran de animales clónicos transgénicos portadores del gen o genes defectuosos humanos, por ejemplo el de la fibrosis quística. No valdrían los ratones, muy diferentes de los humanos, pero sí las ovejas cuyos pulmones son muy

parecidos a los nuestros. En este caso, es posible que, por parte de algunos, si pudieran plantearse inquietudes éticas respecto a la creación de animales con defectos genéticos.

Los cultivos celulares y embrionarios constituyen otro capítulo diferente. A partir de embriones de ratón se han podido aislar células madre pluripotenciales, capacitadas para poder intervenir en todos los tejidos de un adulto. En humanos, podrían fabricarse células pluripotenciales específicas para cada paciente, sin rechazos, creando un embrión, mediante la transferencia nuclear del material genético procedente de una célula madura diferenciada. En el inicio de la fase embrionaria, antes del comienzo del sistema nervioso, se separarían las células pluripotenciales, utilizables para tratar patologías graves como el Parkinson o la distrofia muscular. Lógicamente, estas posibilidades si pueden ocasionar amplias discusiones éticas y morales.

Las técnicas de clonación aún no se dominan eficazmente, pero, en palabras del Dr. Wilmut: *“Ofrecerán importantes oportunidades médicas...Las actitudes sociales cambian; se producen avances inesperados. El tiempo lo dirá”*.

CÉLULAS FETALES

El Departamento de Salud americano prohíbe el uso de fondos federales para investigar con embriones humanos. Sin embargo, se ha dado a conocer su opinión legal de que esta prohibición no es aplicable a la investigación con células progenitoras o precursoras embrionarias humanas. Hay que recordar que el pasado Noviembre dos grupos científicos ya anunciaron el aislamiento de estas células precursoras que, cultivadas, podrían ser utilizadas terapéuticamente.

BLASTOCISTOS

El grupo del Dr. James Thomson, en Wisconsin, derivó sus células de embriones precoces en estado de gástrula, sobrantes de los tratamientos de fertilidad. Esas células son capaces de diferenciarse en otras clases de células pero son incapaces de producir un embrión si se implantan en un útero, es decir, se tratan de células derivadas de embriones humanos pero que por ellas mismas no pueden ser consideradas como embriones. Ello abre la posibilidad de la obtención de cultivos clónicos y, si es necesario, transgénicos, de estas células con posibilidad diferenciadora adecuada para poder reparar órganos dañados.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Un hallazgo agradable. El alto contenido en las antocianinas de las cerezas, a las que proporcionan su bello color, hace que esta fruta sea especialmente interesante por su capacidad antioxidante contra los radicales libres oxigenados. Pero, mejor aún, sus antocianinas son capaces de inhibir a las mismas enzimas ciclooxigenasas que son inhibidas por la aspirina y otros antiinflamatorios. La conclusión alcanzada es que la ingesta de 20 cerezas puede equivaler, por ello, a una dosis de un par de aspirinas. Y, desde luego, son más agradables y con menores efectos secundarios

29. CIENCIA, ÉTICA Y DERECHO

En su breve e intensa existencia el fascinante aventurero y novelista francés Antoine de Saint Exupery compaginó su pasión por la aventura con la meditación sobre el significado último de la existencia. En esa deliciosa golosina literaria que es su libro *El Principito*, éste es instruido por el lobo, en un pasaje, del siguiente modo: “*Los hombres han olvidado esta verdad. Pero tu no debes olvidarla. Eres responsable para siempre de lo que has domesticado*”.

Se trata de una forma muy clara de expresar el principio ético de la responsabilidad. Y a este principio no puede ser ajena la Ciencia. Los científicos y sus quehaceres no pueden permanecer aislados del resto de la sociedad, pues es bien sabido que “*lo que suceda mañana es decidido hoy*” y los logros científicos de cada día están predeterminando lo que va a suceder de un modo más o menos inmediato, ya que las múltiples derivaciones de la Ciencia se introducen en todo el permeable tejido de la Sociedad.

CIENCIA Y SOCIEDAD. La Ciencia y la Tecnología pueden servir tanto a Dios como al Diablo: conquistamos el espacio, pero saqueamos los recursos naturales de nuestro planeta; empezamos a recoger los primeros frutos de la Revolución Verde, pero degradamos nuestro medio ambiente y nuestra atmósfera; luchamos con éxito contra terribles enfermedades con nuevos antibióticos y fármacos, pero hemos sido capaces de lanzar bombas atómicas contra nuestros semejantes.

Desde la adquisición de su consciencia el hombre busca afanosamente una interpretación adecuada del Universo y del papel que le corresponde en el mismo. Hoy, ya nadie duda que la ciencia, en forma de física, química, biología, astronomía o matemáticas, puede aproximarnos a esa meta, con las correspondientes consecuencias. Recordemos el ejemplo de Galileo y la postura de la Inquisición: si la Tierra no era el centro del Universo, sino un simple planeta alrededor del Sol, con ello ¿no quedaría afectado también el concepto protagonista del hombre en ese Universo?. Algo semejante ocurre hoy respecto a los avances de la Biología que hacen plantear nuevas preguntas sobre la especificidad del *Homo sapiens* en relación con el resto de las especies vivas. Y no podemos olvidar, lo que en una frase muy descriptiva, se ha resumido espléndidamente: “*La Ingeniería genética está convirtiendo al hombre en ingeniero de humanos*”. Nuestra más preciada identidad biológica, nuestros genes, pueden ser conocidos e investigados, pero, sobre todo, pueden ser modificados.

ÉTICA. La genética y la ingeniería nuclear son campos evidentes en los que la reflexión ética es necesaria, pero no menos trascendente es el caso de las tecnologías de la información y el fascinante desarrollo tecnológico que suponen, lo que se puede traducir, fácilmente, en problemas relacionados con la libertad individual y la intimidad personal. Y el hallazgo y definición de una Ética para la Ciencia son urgentes ya que “*la Ciencia avanza más rápidamente que la realidad*”, como recordaba el Presidente de la República francesa al constituirse, en Francia, en 1983, el Comité Ético Consultivo Nacional.

Por ello, las relaciones entre Ética y Ciencia no pueden seguir siendo meras elucubraciones teóricas. En todo el mundo se tiende a institucionalizarlas e, incluso, a plasmarlas en forma de leyes. En general, los científicos, están participando activamente en este proceso, que posiblemente tuvo su inicio en 1831, con la creación de la British Association for the Advancement of Sciences, una asociación cuya meta era una mejor comprensión entre Ciencia y Sociedad. Actualmente ya existen más de 200 diferentes Comités Nacionales de Ética relacionados con la aplicación de la Ciencia. Pero hay que destacar de un modo especial, por su importancia, al Movimiento Universal para la Responsabilidad Científica, dirigido por el premio Nobel francés Jean Dausset, y al Comité Internacional de Bioética, establecido por la UNESCO, en 1992, a instancias de su Director general Federico Mayor Zaragoza.

Todos estos foros de reflexión son precisos para que puedan cristalizar en acuerdos como el de la reciente Declaración Universal de los Derechos del Genoma Humano, auspiciada por la ONU. Este tipo de actuaciones constituye la mejor respuesta a la reflexión que hace unos años se hacía el también Premio Nobel francés Jacques Monod: *“¿Serán las sociedades modernas capaces de controlar los fantásticos poderes que las ciencias les han dado usando simplemente criterios de un vago humanismo modulado por una especie de hedonismo optimista y materialista?”*.

DERECHO. Los avances en genética y el uso inmediato previsible de las diferentes genotecnologías significan una serie de retos que se plantean al Sistema Jurídico tradicional, por lo que constituirán una de las parcelas más activas del Derecho en las próximas décadas. Por ello, son valiosas las iniciativas, como el curso auspiciado por la Fundación Hefame, con el título de **La revolución genética: los retos más acuciantes para el derecho en el tercer milenio**, que se celebrará en Murcia, del 5 al 7 de marzo de 1999. Lo dirigirá el prof. Jaime Miguel Peris, catedrático de Derecho Penal de esa Universidad y contará con casi unos cuarenta participantes, principales expertos de nuestro país en los diferentes temas que constituyen las más de veinte ponencias a desarrollar. La aproximación científica la iniciará el profesor Santiago Grisolia, presidente del Comité de Coordinación Científica de la UNESCO para el Proyecto Genoma Humano y otros seis ponentes completarán el marco científico condicionante de los problemas jurídicos.

La biotecnología será examinada por otros cinco especialistas en relación con sus límites éticos y jurídicos. Concretamente, el Dr. Emilio Muñoz, ex-presidente del CSIC y ex-director general de política Científica, actualmente profesor de Investigación del Instituto de Estudios Sociales del CSIC, abordará el tema de la diversidad de la biotecnología y sus repercusiones sociales y éticas. Otra de las sesiones se dedicará a que diversos profesores universitarios de Derecho Civil y de Derecho Penal examinen las respuestas del Ordenamiento Jurídico en relación con los nuevos interrogantes que se plantean con los avances genéticos, reproducción asistida, y otros.

El controvertido tema de las patentes será objeto de una atención especial por parte de los ponentes que abordarán las diferentes posiciones relativas a lo que es descubrimiento, lo que es patentable, así como las consecuencias derivadas de las patentes transgénicas, sin olvidar la valoración de los ciudadanos respecto a estos temas. Por último, la sesión final del curso se dedicará a los problemas sociales derivados del uso de la información genética: relaciones laborales, derecho a la intimidad, límites en el uso de la información genética, etcétera.

ORGANOS ARTIFICIALES

En la revista Nature Biotechnology (febrero 1999) se publica el gran éxito conseguido por un grupo investigador de Boston. Usando cultivos de células procedentes de la vejiga urinaria de perros Beagle, han conseguido reconstituir los órganos completos, implantando estas vejigas urinarias en seis animales, donde han desarrollado una buena funcionalidad e, incluso, los animales han podido recuperar la capacidad de control sobre la vejiga. Los investigadores usaron unos moldes plásticos biodegradables con la forma de la vejiga, sembrando su parte externa con capas de células musculares de vejiga y la interna con células uroteliales. Tras el reimplante, a los tres meses, la apariencia y funcionalidad eran casi normales, el plástico se había degradado y se habían formado las adecuadas conexiones sanguíneas y nerviosas.

FRÍAS BACTERIAS

En el número de febrero de 1999 de la revista Geology se muestran los hallazgos realizados por un equipo investigador británico-canadiense, que ha encontrado un gran número de bacterias, miles de millones de células por gramo, en las aguas heladas a 0°C que existen en la profundidad en diversos glaciares de Suiza. Las bacterias poseían actividad biológica, eran capaces de dividirse y de metabolizar nitratos. Este hallazgo abre la posibilidad de la existencia de formas microscópicas de vida bajo las aguas congeladas de otros cuerpos celestes extraterrestres, como podría ser Marte.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

La llamada dieta mediterránea posee un favorable efecto protector sobre la incidencia de ciertas clases de cánceres así como sobre diversas patologías cardiovasculares. Ahora, otra investigación francesa, publicada en el último número de la revista Circulation, demuestra sus resultados protectores sobre los riesgos de tener un segundo infarto en personas que ya han sufrido uno previo. La investigación se ha realizado a lo largo de cuatro años sobre más de 400 personas y la reducción del riesgo se situó en cerca de un 60% como media.

30. EL FÁRMACO ANTIGRASAS

Todo hace suponer que se convertirá en un gran éxito comercial comparable al del Viagra. En este caso se trata del Xenical, nombre comercial dado al Orlistat, un preparado desarrollado por la multinacional farmacéutica Roche, para la lucha farmacológica contra la obesidad. Su comercialización en España será inmediata.

En el Reino Unido y otros países europeos se dispensa desde el pasado septiembre tras su aprobación por la Comisión Europea el pasado mes de julio, aunque desde hace varios años se viene utilizando en varios países latinoamericanos y asiáticos. Mientras tanto, en los Estados Unidos, aún no ha sido autorizado por la Food and Drug Administration. Se trata del primer y único producto de una nueva clase de fármacos antiobesidad no sistémicos basados en su actividad inhibidora de las enzimas lipasas digestivas.

Recordemos que el índice de masa corporal de una persona es el resultado de dividir dos magnitudes: el numerador es el peso, expresado en kilos; el denominador es el cuadrado de la altura corporal, cuando ésta se mide en metros. Pues bien, en muchas naciones desarrolladas la obesidad, definida por un índice de masa corporal superior a 30, afecta a cerca del 50% de la población. Y, en general, mientras que en 1960 alrededor del 25% de las personas se podían clasificar como obesas, hoy ese porcentaje supera el 33%, con todas las complicaciones para la salud que ello supone. En muchos casos la causa de la obesidad reside en una ingesta alimenticia exagerada de lípidos y grasas.

LIPIDOS. Un occidental suele consumir diariamente de 50 a 120 gramos diarios de lípidos, de los cuales más del 95% suelen ser grasas o triglicéridos de cadena larga, formados por la esterificación de los tres grupos alcohólicos del glicerol (glicerina) con tres moléculas de ácidos grasos de cadena larga. Otros lípidos presentes en la dieta diaria usual son los fosfolípidos (2-4 gramos) y el colesterol (250-600 mg). La digestión y absorción de las grasas siguen pautas complejas, en parte aún no conocidas. Tras su emulsión, las enzimas digestivas lipasas hidrolizan los enlaces ésteres, los productos resultantes se dispersan en el medio acuoso y son absorbidos en la porción superior del intestino delgado. Para que la absorción de las grasas sea posible, previamente han de ser convertidas en monoacilgliceroles, es decir, que han de ser separados hidrolíticamente, por las lipasas, dos de sus tres residuos de ácidos grasos.

Circunstancias similares se dan con otros componentes lipídicos de la dieta. Los humanos contamos con cuatro enzimas lipolíticas, lipasas, que participan secuencial y concertadamente en la digestión enzimática de los lípidos. Son ellas la lipasa gástrica; la lipasa pancreática; la carboxilester lipasa y la fosfolipasa A₂. Aunque la lipasa pancreática es, con mucho, la lipasa digestiva más importante, parece que las inhibiciones producidas por la lipasa gástrica y la carboxilester lipasa son también esenciales para conseguir una eficaz reducción farmacológica de la absorción lipídica, ya que si sólo es deficiente la lipasa pancreática las otras lipasas parecen actuar de un modo compensatorio.

ORLISTAT. La molécula desarrollada por Roche (Ro 18-0647) es un derivado hidrogenado de la **lipstatina**, que es una sustancia natural inhibidora de la lipasa, producida por el microorganismo *Streptomyces toxytricini*. El **orlistat** ha demostrado poseer una potente acción inhibidora hacia todas las lipasas animales probadas, incluyendo las cuatro principales que actúan en la digestión humana. Con su acción gastrointestinal se consigue reducir la digestión y la absorción de las grasas presentes en la dieta, por lo que, en parte (alrededor de un 30%) son arrastradas y eliminadas por las heces y no son convertidas en calorías. Los estudios en el ámbito molecular indican que el orlistat disuelto en el medio lipídico reacciona con la lipasa, fijándose sobre el centro activo catalítico de la enzima con un fuerte enlace covalente, con lo que impide que la enzima pueda actuar hidrolíticamente sobre sus sustratos naturales, sobre todo las grasas.

Los estudios farmacodinámicos han concluido que la dosis terapéutica diaria óptima del inhibidor es la de 180 a 360 mg, así como que esta dosis debe dividirse y distribuirse haciendo coincidir las tomas con las tres ingestas diarias principales de alimentos. El orlistat no se acumula en el plasma ya que no es absorbido intestinalmente, por lo que, en su mayor parte, sus moléculas son eliminadas, sin ninguna modificación, por las heces.

Desde 1995 se han publicado varias decenas de excelentes investigaciones clínicas sobre los efectos del orlistat en diversos grupos de pacientes. La mejor combinación consiste en el suministro del fármaco, a la vez que se sigue una dieta ligeramente hipocalórica, acompañada, si es posible, con la realización de alguna actividad física. Comparando los resultados con los pacientes controles correspondientes, que recibieron un placebo, los logros son significativos al cabo de un año, con un 9% de personas que reducen su peso en un 20%, otro 30% de obesos que lo hizo entre un 10 y un 20%, con otro nuevo 30% que consiguió una reducción entre el 5 y el 10%, mientras que para el 32% la pérdida fue inferior al 5%, incluyendo entre ellos al 8% de personas cuyo peso no sufrió disminución alguna.

CONCLUSIONES. Con bastante seguridad se pueden realizar varias afirmaciones: a) El mecanismo primario y molecular de la acción del orlistat se basa en la inhibición de las enzimas lipasas digestivas, y no se han evidenciado efectos del fármaco diferentes a ello, como sería, por ejemplo, una acción eventual sobre la mucosa gastrointestinal; b) Suministrado a la dosis correcta y acompañado con una moderada dieta hipocalórica, se consigue un déficit global calórico de unas 200 Kilocalorías diarias. Ello puede ser importante para el tratamiento de personas diabéticas e/o hipertensas; c) El orlistat también posee propiedades hipolipidémicas e hipocolesterolémicas, debido a sus efectos reductores de la absorción de triglicéridos y de colesterol. Por el contrario, disminuye algo la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de los betacarotenos. Por ello, debe contemplarse el suplemento de la dieta con estas sustancias; d) El orlistat es muy poco absorbido, por lo que sus niveles plasmáticos son muy bajos. Ello dificulta el que ejerza efectos adversos relacionados a la posible inhibición de las enzimas lipasas no gastrointestinales que realizan importantes funciones en nuestras células, tejidos y órganos; e) Hasta ahora los resultados existentes indican que el orlistat no muestra interacciones muy significativas con otros fármacos utilizados comúnmente.

Sin embargo, como siempre, ante un nuevo medicamento, hay que ser precavidos y acudir a la supervisión del médico correspondiente. En primer lugar, de nada serviría el orlistat si se descuida la dieta y se ingieren mayores cantidades de lípidos. Por otra parte,

bastantes pacientes que han usado el orlistat han presentado algunas complicaciones gastrointestinales, como pérdida de heces, aunque en la mayoría de los casos se han tratado de episodios leves. Y no podemos olvidar, por último, que aunque ello no sea previsible, existe el ejemplo previo de algunos fármacos antiobesidad (con mecanismos de acción diferente) que, tras un tiempo de comercialización, hubieron de ser retirados del mercado de algunos países al asociarse a algunas complicaciones. Ahí están los ejemplos del Adifax y el Ponderax, con sus adversas repercusiones cardiovasculares.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Las recientes noticias sobre los beneficios saludables del consumo de tomates, ya sean frescos, en salsa, o cocinados responden a una revisión realizada sobre 72 investigaciones previas encontradas en la bibliografía por el Dr. Giovannucci, de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, tal como se publica en el último número de la revista JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE. 57 de tales investigaciones señalaban que cuanto mayor es el consumo de tomates, menor es el riesgo de cáncer, sobre todo de próstata, pulmón y estómago. Hay que recordar que los tomates son ricos en vitaminas A y C, en ácido fólico y en potasio, aparte de los carotenoides licopenos, que les dan el color rojo, con fuertes propiedades reductoras y antitumorales. Tales licopenos también se hallan, en menor cantidad, en melones, albaricoques y pomelos.

CHAMANES BOLIVIANOS

Tradicionalmente, los chamanes indígenas bolivianos usaban numerosos extractos de plantas para luchar contra las diversas enfermedades. Investigadores de las Universidades de Texas y de California han analizado la acción de los componentes de 60 de esas plantas y han sintetizado análogos químicos de los que presentaron mayor interés. Entre ellos, figuran siete sustancias capaces de bloquear la infección por el virus VIH del SIDA, ya que actúan como inhibidores de la enzima integrasa que participa en la integración de los genes del virus en el genoma de las células infectadas. Los tratamientos retardadores actuales actúan contra la proteasa y la transcriptasa inversa del VIH, pero no se conocía, hasta ahora, ningún fármaco antiintegrasa. En próximos dos años se realizarán los ensayos clínicos correspondientes.

31. ESPERANZA PARA LOS CORAZONES CANSADOS

Los recientes datos hechos públicos por la prestigiosa asociación médica cardiaca americana American Heart Association (AHA), referidos a Estados Unidos, son extrapolables a los países desarrollados como España: en general, en los últimos 50 años el riesgo de muertes anuales, por cada cien mil personas, debidas a enfermedades cardíacas se ha incrementado desde 87 a 187; el número de infartos desde 26 a 63 y el total de enfermedades cardiovasculares desde 173 a 377.

La causa de estos alarmantes incrementos se debe a las mayores perspectivas de vida y el envejecimiento de la población, con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Actualmente el número de personas mayores de 65 años supera el doble de las existentes hace 50 años. La insuficiencia cardiaca es una consecuencia común de una gran variedad de enfermedades cardíacas. Su diagnóstico es relativamente simple: cuando el ventrículo izquierdo no es capaz de bombear adecuadamente la sangre, el líquido se acumula en los pulmones causando fatiga (disnea), sobre todo al realizar un esfuerzo, lo que es fácilmente reconocible mediante un fonendoscopio. Si la deficiencia cardiaca afecta a ambos ventrículos, se provoca un exceso de líquido en los tejidos, lo que, por ejemplo, origina edemas en las piernas, con hinchazón en los tobillos

La insuficiencia cardiaca es sufrida por más del 10% de las personas mayores de 75 años, lo que implica un aumento del riesgo de muerte de origen cardíaco entre 4 y 8 veces y un aumento del riesgo de muerte súbita de 5 veces. Al cabo de 3 años de enfermedad se producen un 40% de muertes en enfermos con insuficiencia cardiaca moderada y la cifra se eleva hasta el 80% en pacientes con insuficiencia cardiaca grave. La hospitalización es necesaria en muchas ocasiones y los gastos derivados de la insuficiencia cardiaca suelen representar más del 2% del total de gastos sanitarios.

RECEPTORES. Como las causas de la insuficiencia cardiaca son múltiples, los tratamientos han de estar específicamente dirigidos a ellas y en su mayor parte se basan en medicaciones concretas, aunque en algunos casos puede ser aconsejable la cirugía, por ejemplo, en algunas enfermedades valvulares.

Hoy vamos a tratar de comentar algunos recientes y esperanzadores resultados en la farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca: el uso de ciertos beta-bloqueantes de receptores adrenérgicos cardiacos. Muchas hormonas como la adrenalina son reconocidas por las células por medio de receptores adecuados situados en la superficie de sus membranas. La adrenalina es reconocida por diferentes clases de receptores adrenérgicos, tras lo cual se producen ciertas señales intracelulares, cuya naturaleza viene determinada por la del receptor, señales que son las que influyen en los oportunos procesos metabólicos. Los receptores beta-adrenérgicos son característicos en las células cardiacas y existen desarrollados en la farmacopea una abundante serie de fármacos beta-bloqueantes que se unen a estos receptores y los inutilizan. Los beta-bloqueantes se utilizan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión por su capacidad para

disminuir la contractilidad de las fibras miocárdicas. Por ello mismo, se consideraban proscritos en la insuficiencia cardíaca.

El texto de Goodman y Gilman es como una especie de Biblia farmacológica y en su edición de 1996, indica que “*el bloqueo beta-adrenérgico puede generar o exacerbar la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada*”. Sin embargo, parece que la situación está cambiando esperanzadamente, dependiendo de la naturaleza y la dosis adecuada del betabloqueante.

CIBIS-II. No es infrecuente el caso de medicamentos tradicionalmente usados con otros propósitos a los que, con posterioridad, se les descubren nuevos efectos terapéuticos, en otras dosis y patologías. Es clásico el caso de la aspirina, que en dosis menores que las utilizadas como antiálgico, antiinflamatorio o antidoloroso es de gran utilidad en la prevención de ciertas patologías cardiovasculares. O, recientemente el minoxidil, usado en el tratamiento de algunos desórdenes prostáticos, que es el principio activo del anticalvicie oral Propecia. ¿Sucederá lo mismo con un betabloqueante como el bisoprolol, muy utilizado en el control de la hipertensión (Enconcor)?

Desde hace varios años se viene investigando la posible aplicación de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca. En concreto, el ensayo clínico CIBIS-1 así lo abordó respecto al betabloqueante bisoprolol. Aunque los resultados fueron buenos la escasa población estudiada no tuvo suficiente poder estadístico. Por ello se elaboró la investigación CIBIS II, un estudio multicéntrico, en 247 hospitales, realizado simultáneamente durante dos años y medio en la mayor parte de países europeos, sobre 2647 pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca de clase III o IV, de acuerdo con la clasificación de la AHA, es decir, con una fracción de expulsión inferior al 35%. Los pacientes, con una edad media de 61 años (rango de 22 a 88 años) ya tomaban previamente la medicación estándar, es decir, un diurético y un inhibidor del tipo IECA. Las dosis adicionales del medicamento variaron desde la inicial de 1.25 mg hasta la máxima final de 10 mg diarios.

ESPERANZAS. El estudio hubo de ser finalizado prematuramente antes de su conclusión ya que los beneficios del bisoprolol consiguieron reducir las muertes, por cualquier causa, respecto a las del grupo placebo, en un 34%, independientemente de la etiología de la enfermedad. También redujo las cifras de muerte súbita en un 44% y las hospitalizaciones, debidas a agravamiento de la insuficiencia cardíaca, en un 36%. Por ello, no se consideró ético privar de la medicación, por más tiempo, a los pacientes placebo, aunque si prosiguieron las investigaciones clínicas sobre todos los pacientes tratados. Los resultados de la investigación se publicaron el pasado enero en la conocida revista médica **The Lancet**, sumándose a otros previos que ya venían sugiriendo que ciertos betabloqueantes suministrados en dosis apropiadas, pueden disminuir muy significativamente la mortalidad en la insuficiencia cardíaca, aunque el CIBIS II, hasta ahora, ha sido la más convincente evidencia real existente, de acuerdo con los comentarios hechos por la AHA.

¿Serán igualmente útiles otros betabloqueantes, aparte del bisoprolol?. En una reciente revisión hecha por el científico murciano prof. Antonio García García, catedrático de Farmacología en la Universidad Autónoma de Madrid, esta cuestión aparece como estudiable. Se ha de investigar si las favorables consecuencias cardioprotectoras se deben exclusivamente a los efectos beta-bloqueantes, y/o a los efectos antioxidantes y/o a los efectos vasodilatadores de los fármacos. El carvedilol ha mostrado ciertas posibilidades y también se están investigando actualmente, el metoprolol y el bucindolol.

Asimismo, se están analizando otras moléculas, como el nevíbolol, que son donadores de óxido nítrico, lo que favorece la vasodilatación.

Todo ello abre numerosas esperanzas para los numerosos afectados de insuficiencia cardiaca, aunque hay que destacar que, por ahora, los datos más convincentes son los del estudio CIBIS-II, por lo que según la AHA: *“El ensayo CIBIS-II es un punto de inflexión importante...los pacientes con fallos cardíacos moderados viven más y tienen menos necesidad de hospitalización cuando se tratan con betabloqueantes. Dar a conocer esta información constituirá un importante servicio público. Necesitamos hacer llegar esta información hasta los médicos y los pacientes”*. A esta pretensión de la AHA hemos procurado ser fieles en esta colaboración.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

¿Consumir ajos para adelgazar?. Lo cierto es que, en el último número de la revista THE JOURNAL OF NUTRITION, investigadores de varias universidades e industrias japonesas exponen sus resultados experimentales obtenidos en ratas de laboratorio demostrando que el suplemento alimenticio con ajo en polvo redujo los triglicéridos plasmáticos, los depósitos grasos y el peso corporal total. Los datos disponibles sugieren que, al menos parcialmente, la explicación consiste en los compuestos azufrados presentes en los ajos aumentan el nivel de la proteína desacopladora (UCP) del tejido adiposo marrón y, con ello, la termogénesis, es decir, la conversión de la energía metabólica en calor

LA DIETA DE LOS AUSTRALOPITECOS

Estos homínidos africanos datan de hace unos 3 millones de años y hasta ahora se suponía que su alimentación era semejante a los de los modernos chimpancés, basada en lo que se encuentra en las zonas boscosas madereras: frutos y plantas C3 (hierbas, arbustos y árboles), en contraste con la alimentación más variada de los homínidos posteriores. Una investigación realizada sobre los restos dentales existentes de Australopitecos y su contenido en los diversos isótopos de carbono se publica en el número de esta semana de la revista Science y revela que también se alimentaban con plantas de tipo C4, lo que significa que no dependían exclusivamente de los bosques, así como de carne procedente de pequeños mamíferos. Esta alimentación más rica fue lo que posibilitó su más rápido desarrollo cerebral.



32. CUANDO NOS HICIMOS SIMÉTRICOS

Ocurrió hace unos 535 millones de años y, desde el punto de vista evolutivo, fue algo portentoso o milagroso. Comparativamente, su significado sería semejante a que descubriésemos que todas las obras arquitectónicas que van desde las pirámides egipcias, pasando por el románico, gótico o renacimiento, hasta llegar a los rascacielos modernos, pudieran haberse construido en tan sólo una década de historia de la humanidad.

Se trata de la espectacular diversificación de los seres vivos que ocurrió en lo que se conoce como revolución Cámbrica, al comienzo del periodo Cámbrico. A ella y al papel que en su aparición tuvieron los *genes hox*, ya nos ocupamos en estas mismas páginas, hace algo más de un año. Durante los más de tres mil millones de años precedentes la evolución había transcurrido plácidamente, llegando hasta la aparición de las algas y, quizá, de algunos gusanos planos. Pero, en el breve plazo evolutivo que constituyen unos 35 millones de años, tuvo lugar una inmensa explosión evolutiva. Pródigamente, la Tierra fue invadida de mayores, más diversos y más complejos animales, la mayoría con simetría bilateral. Los antepasados de gran parte de los grupos animales actuales (los diversos filums) aparecen en los registros fósiles de ese periodo. Y, tras esa explosión creadora e innovadora, la evolución retornó a su pausado cauce, de modo que en los últimos 500 millones de años tan sólo podríamos hablar de leves retoques evolutivos.

GUSANOS. Los primeros organismos pluricelulares tenían formas circulares y simetrías radiales, idénticas a las que hoy día podemos contemplar en las medusas y anémonas de mar. El salto más importante y trascendente de la evolución hacia los organismos más complejos consistió en el desarrollo de la simetría bilateral, es decir, animales con un lado derecho y un lado izquierdo. Para comprenderlo, basta con recapacitar en que las alas, piernas o aletas, son las estructuras que permiten los desplazamientos y sólo pueden desarrollarse en organismos con simetría bilateral. A pesar de la gran importancia de ello, es muy escaso el conocimiento científico al respecto.

Hasta hoy, la mayor parte de los científicos creían que la simetría bilateral apareció en plena explosión Cámbrica pero, ahora, un grupo científico hispano-británico, dirigido por un español, acaba de hacer un gran descubrimiento al respecto. El número que hoy verá la luz, en Washington, de la importante revista científica **Science**, dedica su portada, alguno de sus comentarios más relevantes y bastantes de sus páginas, a exponer los resultados de esta investigación que ha realizado el equipo de investigación dirigido por el Dr. Jaume Baguñá y sus colaboradores, Iñaki Ruiz Trillo y Marta Riutort, de la Universidad de Barcelona, junto con D. Timothy J. Littlewood y Elisabeth A. Herniou, del Natural Museum de Londres.

INVESTIGACIONES. Estos investigadores trataban de investigar un subgrupo problemático de gusanos planos que no encajaban bien en la clasificación tradicional. Se

conocen como los Acelos, obtenidos de la superficie de ciertas formaciones de corales, que son mucho más primitivos y diferentes que otros gusanos planos conocidos. Por ejemplo, los Acelos carecen totalmente de tubo digestivo mientras que la mayoría de los gusanos planos poseen alguna forma del mismo. Los gusanos planos o Platelminetos, muchos de ellos parásitos, aunque están lejanamente emparentados con las lombrices de tierra son más simples.

Para abordar el problema, los investigadores acudieron a la Genética molecular, comparando las mutaciones de determinados genes, ya que se puede suponer que tales mutaciones suelen producirse a un ritmo medio constante, cada determinado tiempo, por lo que si las secuencias comparadas del mismo gen en distintos organismos difieren más ello significa que tales organismos divergieron evolutivamente en un tiempo más lejano, a partir de un antepasado común.

El gen concreto analizado ha sido uno que codifica a un ARN que forma parte de los ribosomas y que ya había sido estudiado y secuenciado en otros muchos animales, incluyendo a otros tipos de Platelminetos. En concreto, se trata del gen 18S r de los Acelos, cuya secuencia de bases y mutaciones fue comparada con la de un extenso número de animales, y ello ha permitido que se elabore un preciso árbol evolutivo.

RESULTADOS. Los importantes hallazgos obtenidos por el equipo investigador del Dr. Baguñá demuestran varias cosas: a). Que estos gusanos planos, los Acelos, son los antecesores vivos más antiguos de todos los animales con simetría bilateral, los que poseen lados derecho e izquierdo; b). Que los organismos bilaterales se originaron y diversificaron a partir de un antiguo linaje pre-Cámbrico, antes de tuviese lugar la explosión Cámbrica; c). Que, incluso, podría ser válido pensar que el origen inicial de la simetría bilateral ocurriese aún con más anterioridad, a partir de animales de los que, por ahora, no se han encontrado registros fósiles, por lo que convendría estudiar con más atención, para su búsqueda, las rocas y sedimentos del periodo pre-Cámbrico.

Otro aspecto importante en relación con la aparición evolutiva de la simetría bilateral está relacionado con la naturaleza del fascinante fenómeno del desarrollo embrionario. Los animales más primitivos, con simetría radial, son diploblásticos o diblásticos, lo que significa que sus órganos y tejidos aparecen a partir de sólo dos capas de células embrionarias, a diferencia de los animales triploblásticos, entre ellos el hombre, más complejos, cuyos órganos y tejidos se originan a partir de tres capas de células embrionarias. ¿Cuándo ocurrió la transición entre ambos modelos?. Se conoce muy poco al respecto, pero el estudio de los Acelos puede ser muy clarificador, ya que los organismos con simetría bilateral son triploblásticos, por lo que, como indica el profesor Baguñá: *“el hallazgo de que los Acelos se encuentran en el punto medio entre diploplastos y triploblastos podría ser el primer paso para llenar esta laguna de conocimiento y tener un mejor entendimiento de cómo surgieron los principales patrones corporales animales”*.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

La tremenda polémica respecto a las patatas transgénicas investigadas por el conocido experto investigador en lectinas Dr. Arpad Pusztai, en el Instituto de Investigación Rowet, en Gran Bretaña, comienza a volver a los cauces de los que nunca debió salir: los científicos. Antes de ser aceptado para su publicación, lo que significaría su previa evaluación por expertos, se hicieron públicos unos resultados críticos respecto a la influencia nociva sobre ratas de las lectinas presentes en las patatas transgénicas. Las discusiones se agravaron con la expulsión de su trabajo del Dr. Pusztai, con los apoyos públicos que recibió de otros científicos y con la movilización de las organizaciones que exigen la prohibición de los alimentos transgénicos. Ahora, varios toxicólogos que han examinado el trabajo, creen que es merecedor de ciertas críticas metodológicas e, incluso, el tema será minuciosamente examinado por una comisión parlamentaria asesorada científicamente.

VIRUS Y CORAZÓN

Un virus común respiratorio, un adenovirus, puede infectar los corazones y causar daños al músculo cardíaco que acorten la vida o, incluso, produzca la muerte súbita, según acaba de publicarse en la importante revista CIRCULATION. Ello complementa descubrimientos anteriores de que ciertos adenovirus, que son virus ocasionantes habituales de infecciones en los conductos respiratorios superiores eran los causantes de la disfunción ventricular izquierda en bastantes jóvenes y adultos. Para estudiar el origen vírico de estas disfunciones se han desarrollado técnicas adecuadas de PCR, esperándose que en el futuro puedan desarrollarse vacunas antivíricas más eficaces que las existentes hasta ahora.

33. LA FITODESCONTAMINACIÓN

La mostaza y el “choucrute” (col fermentada) pueden tener otros usos aparte de los de sazonar a las hamburguesas o a los “perritos calientes”. Los científicos del prestigioso centro investigador americano Brookhaven National Laboratory están usando las plantas de mostaza india (*Brassica juncea*) y de col (*Brassica oleracea*) para descontaminar terrenos que poseen un alto contenido de los peligrosos isótopos radiactivos cesio-137 y estroncio-90.

El gran desarrollo agrícola, tecnológico e industrial de los últimos tiempos ha venido acompañado de un modo casi obligado por procesos de contaminación y de deterioro del medio ambiente. La humanidad se plantea como alternativa necesaria la del desarrollo sostenible y a ello van destinados los esfuerzos en la lucha contra los contaminantes.

FITODESCONTAMINACIÓN. Dentro de tales esfuerzos son de destacar, a la que en terminología anglosajona se denomina Bioremediation, con su aplicación concreta de la Phytoremediation. Sin duda, pronto serán frecuentes en la literatura científica española los vocablos Biorremediación y Fitorremediación, pero teniendo en cuenta el marco conceptual de la expresión inglesa, nosotros la traducimos en el sentido de Fitodescontaminación.

Combina el término Phytoremediation la palabra griega "phyton" (planta) con la latina "remediare" (remedio), para describir el hecho de que ciertas plantas vivas pueden usarse, *in situ*, para reducir, eliminar o transformar los contaminantes ambientales de suelos, sedimentos, aguas más o menos superficiales, lodos, vertidos, etcétera. Las plantas poseen mayor capacidad de eliminar contaminantes orgánicos que la mayoría de los microorganismos, aparte de que pueden captar más rápidamente los productos químicos para convertirlos en metabolitos menos tóxicos. Por otra parte pueden estimular la degradación de sustancias químicas en la rizosfera mediante sus enzimas y exudados radicales, así como por el enriquecimiento de la comunidad microbiana asociada a la rizosfera.

Por su carácter pasivo y limpio se trata de una técnica medioambientalmente placentera, aparte de utilizar una energía tan renovable como es la luz solar. Y se puede considerar como biológicamente amistosa ya que hace uso fundamental de las relaciones sinérgicas que, de un modo natural, se han ido desarrollando, desde hace millones de años, entre plantas, microorganismos, agua y suelo.

ACCIONES. Aunque algunas plantas pueden llegar a acumular selectivamente hasta mil veces más metales que los existentes en el suelo que crecen, lo normal es que la fitodescontaminación se aplique a zonas con contaminaciones bajas o moderadas, que no llegan a ser tóxicas para las propias plantas, y su utilización se hace junto con, o en lugar de métodos más tradicionales como el de la limpieza mecánica. Su utilidad potencial abarca a un amplio abanico de sustancias contaminantes: metales, pesticidas,

disolventes, explosivos, combustibles orgánicos, hidrocarburos aromáticos o efluentes de lixiviaciones, y ello tanto en suelos como en aguas estancadas y circulantes o en productos de la actividad industrial.

La razón de la acción de las plantas se debe, en muchas ocasiones, a que pueden actuar como huéspedes de microorganismos aerobios y anaerobios, proporcionándoles un hábitat físico adecuado a más de darles unos convenientes aportes nutritivos químicos favorecedores de sus procesos biosintéticos. Las raíces y tallos de las plantas hacen que se incremente la actividad microbiana en sus ambientes más cercanos, siendo múltiples los procedimientos diferentes mediante los que puede tener lugar la fitodescontaminación. En el caso de contaminaciones metálicas los más usuales, en muchas ocasiones mezclados entre ellos, son la fitoextracción, rizofiltración y fitoestabilización, mientras que para el tratamiento de compuestos hidrocarbonados tienen validez la fitodegradación, rizodegradación y fitovolatilización.

Las muchas investigaciones realizadas hasta la fecha indican que la fitodescontaminación es una técnica muy prometedora para una amplia variedad de contaminantes, lugares y circunstancias, aunque no se pueden obviar sus principales limitaciones. Su principal y primera limitación es la de que los contaminantes han de estar biodisponibles respecto a las plantas y/o su sistema radicular, lo cual entorpece el tratamiento de acuíferos profundos o de contaminantes intensamente ligados a los compuestos orgánicos del suelo.

Existe una cierta experiencia respecto a ensayos de fitodescontaminación efectuados en el ámbito comercial, experiencia que es mucho más amplia a escala piloto. Todo ello va acumulando datos de viabilidad económica, que abonan la idea de la eficacia práctica y económica de la fitodescontaminación, en relación con otros métodos más clásicos, para circunstancias concretas apropiadas.

Hasta ahora la participación cuantitativa de la fitodescontaminación en el capítulo global de la descontaminación es pequeña, pero su incremento es rápido y los analistas americanos opinan que se mantendrá el crecimiento actual del mercado, en un 50% anual, lo que significa que superará los 300 millones de dólares hacia el año 2005. También se considera seguro que en Europa la evolución siga pautas análogas, de modo que si en 1997 la participación, en términos económicos, de la fitodescontaminación en el mercado total de descontaminación era sólo de un uno por mil ese porcentaje se habrá multiplicado por 20 en el año 2005.

LA NUEVA BIOTECNOLOGÍA. Los avances de la Genética molecular han hecho aparecer una nueva biotecnología, la del uso de los sistemas transgénicos. La fitodescontaminación no podía quedar al margen de ello, y como ejemplo representativos de la nueva era recordaremos que en una revista tan importante como es **Nature Biotechnology** hace unos meses un grupo de investigación publicaba sus resultados sobre la utilización del material genético de bacterias resistentes a metales para insertarlo en el genoma de una planta.

Se trataba del gen *merA*, que codifica a la enzima reductasa del ion mercúrico, altamente tóxico, catalizando su reducción hasta la forma volátil y poco tóxica de mercurio elemental, gaseoso en condiciones de temperatura no muy elevadas. Estos investigadores, consiguieron la transferencia del gen bacteriano *merA* a cultivos tisulares y plántulas de *Liriodendro tulipifera* (álamo amarillo). El gen se expresó adecuadamente en ese material vegetal, de modo que las plántulas regeneradas germinaron y crecieron

vigorosamente en los medios de cultivo, que contenían niveles de iones mercurio que son normalmente tóxicos, siendo capaces de captarlo en su forma iónica y de reducirlo en el interior de la planta, tras lo cual era liberado en la forma gaseosa no tóxica. Esta consecución ha abierto el camino para que en el futuro sea una posibilidad la de realizar plantaciones arbóreas transgénicas que, mediante este proceso de fitovolatilización u otros parecidos, sean capaces de descontaminar terrenos con altos niveles de contaminantes.

CHERNOBYL

Otra aplicación de las plantas transgénicas fue publicada, en **NATURE BIOECHOLOGY**, el pasado mes de noviembre de 1998, y tiene relación con el terrible accidente nuclear de Chernobyl, que ocasionó, además de las víctimas pasadas y futuras, que más de 600 Km² quedasen altamente contaminados con radionúclidos. En esta ocasión los investigadores han sido capaces de obtener un material vegetal transgénico, capaz de medir y evaluar la capacidad contaminante de los radionúclidos cuantificada por su capacidad de inducir alteraciones genéticas. Para conseguirlo, han obtenido plantas transgénicas de *Arabidopsis thaliana*, insertadas con un gen no funcional de beta-glucuronidasa. Estas plantas, mediante un examen histológico del color de sus hojas, pueden usarse como verdaderos monitores biológicos de la contaminación radiactiva, o lo que es igual, del peligro genético existente para plantas y animales en los lugares contaminados.

INVESTIGACIONES

Debido al interés de la tecnología de la Fitodescontaminación es preciso que se intensifiquen las investigaciones en este área. Por ejemplo, haría falta que se estudiaran los efectos que puedan ocurrir sobre la cadena alimentaria si los insectos o pequeños roedores comen de las plantas usadas en estos procesos y, a su vez, son comidos por otros mamíferos superiores. También los científicos tienen que establecer si los residuos producidos tras la fitodescontaminación presentan algún peligro potencial, por ejemplo en las hojas que caen en el otoño o cuando se utiliza la madera para ser quemada. En cualquier caso las nuevas técnicas de la Biología molecular, con la posibilidad de obtener plantas transgénicas a medida, abren unas perspectivas científicas y económicas enormes en el campo de la fitodescontaminación.

EJEMPLOS

Ejemplos prácticos de la aplicación de algunas modalidades de la fitodescontaminación. Fitoextracción: en un descampado de Boston el uso de plantas de mostaza india eliminó hasta el 45% del exceso de plomo existente en el suelo, aumentando así la seguridad de la población infantil que solía utilizarlo como campo de juego; Rizofiltración: Cultivos de girasoles, usados para eliminar radionúclidos presentes en aguas superficiales de la zona cercana al accidente nuclear de Chernobyl; Fitoestabilización: Ciertas herbáceas y especies arbóreas (álamos híbridos) para descontaminar suelos con cantidades grandes de metales pesados; Fitodegradación: Cultivo de lentejas de agua para eliminar en depósitos acuosos ciertos residuos de explosivos; Rizodegradación: cultivos de algodón, para eliminar los disolventes clorados en aguas superficiales; Fitovolatilización: álamos que pueden volatilizar hasta el 90% del disolvente tricloroetileno que son capaces de captar.

34. EL SENTIDO DEL ANTISENTIDO

Los analistas económicos calculan que su comercialización, el próximo año superará el importe de los mil cien millones de dólares. Y el ritmo de crecimiento será tan alto que esta cifra casi se doblará, en el año 2005, hasta los dos mil ciento veinte millones de dólares.

Es la terapia antisentido, un nuevo enfoque para usar medicamentos más útiles para luchar más eficazmente contra un amplio abanico de enfermedades. Incluye desde las infecciosas víricas (incluyendo al SIDA), a otras de tipo neurodegenerativo (tales como el Alzheimer o el Parkinson), pasando por otras cuyos principales componentes sean genéticos o inmunológicos, situando en éstas a las muy diversas formas de cáncer.

No cabe lanzar las campanas al vuelo o alimentar prematuramente falsas esperanzas, ya que quedan importantes problemas por resolver hasta llegar a su uso clínico generalizado. Pero la FDA, en Estados Unidos, ya ha autorizado las primeras aplicaciones comerciales y en todo el mundo excelentes grupos de investigación y compañías farmacéuticas investigan intensamente su obtención y aplicación.

FUNDAMENTOS. Todas nuestras funciones normales o patológicas están reguladas por proteínas, entre ellas muchas enzimas, hormonas, factores reguladores celulares, etcétera. El flujo biológico de la información genética sigue la dirección gen (ADN) → ARN mensajero → proteína, por lo que para que esas proteínas se sinteticen en la calidad y cantidad adecuadas, es necesario que esté disponible la información adecuada de su gen codificador. Se trata de la secuencia de su gen, en forma de cadena polinucleotídica de cuatro componentes, o bases diferentes: A (adenina), T (timina), G (guanina), C (citosina). Esta secuencia de información del ADN se transcribe en forma de ARN mensajero, como cadena de bases complementarias a las anteriores, respectivamente, U (uracilo), A (adenina), C (citosina) y G (guanina). Cada trío de bases del gen (codón) da lugar a un trío complementario de bases en el ARN, y ello determina que un determinado aminoácido se coloque en el lugar correspondiente de esa proteína.

En casi todas las patologías, sean de origen genético o no, suelen darse anomalías en la síntesis de proteínas, produciéndose algunas de ellas en cantidades anormalmente elevadas. A veces, la causa directa de la patología es la propia superproducción de proteína (caso de los oncogenes productores de malignidad). En otras ocasiones, ello ayuda a su extensión (enzimas víricas, en la infección de virus, como el causante del SIDA). Y otras veces, las proteínas en exceso son la consecuencia de la patología. Es claro, que la disminución de tales proteínas, en unos casos evitarían el desarrollo de la enfermedad, mientras que, en otros casos menos favorables, aliviaría sus consecuencias.

ODN. La idea inmediata, por tanto, es simple. Como los conocimientos de la Biología molecular nos dan una información, cada vez más detallada, de las proteínas y genes que intervienen en las diversas patologías, intentemos bloquear la síntesis de las proteínas perjudiciales. Y es aquí donde tiene cabida la aproximación del antisentido. Podemos acudir al símil de un troquel usado para fabricar una determinada moneda metálica. Si

una moneda se fija permanentemente sobre el troquel complementario, éste queda inutilizado.

En términos biológicos, habrá que intentar bloquear el flujo de la información genética que sintetiza la proteína indeseada. Para ello hay que inutilizar al gen codificador, o a su ARN mensajero. La solución, parece simple: colocar la moneda que bloquee el troquel. Se trata, pues, de obtener sintéticamente en el laboratorio un oligonucleótido (que es un polinucleótido que posee un pequeño número de bases sucesivas encadenadas) de modo que su secuencia sea complementaria (antisentido) de la de una porción de la secuencia del gen a anular. La pequeña hebra del oligonucleótido se fijará fuertemente a la zona complementaria del gen o de su ARN mensajero, bloqueando el flujo de la información desde el gen. Estos bloqueantes sintéticos se conocen con el nombre de ODN (oligodesoxirribonucleótidos). Otra estrategia, basada en la complementariedad de las bases del material genético es la de la síntesis de ORN (oligorribonucleótidos). Y una tercera es la de fabricar oligonucleótidos que favorezcan la formación de una porción helicoidal triplex, con tres hebras, impidiendo la traducción de la información genética.

Se han conseguido notables éxitos en diversas experimentaciones relacionadas con la estrategia antisentido. Pero, hasta ahora, el principal problema es la biodisponibilidad de los ODN y ORN, es decir, conseguir, no ya en cultivos celulares, sino en seres complejos, que esos oligonucleótidos se introduzcan en el interior de las células, e incluso en el interior de los núcleos celulares, para que ejerzan su acción bloqueadora. Los éxitos son muy limitados, y se basan en el uso de sustancias coadyuvantes catiónicas. Pero algunas investigaciones están abriendo nuevas esperanzas, como la publicada recientemente en la revista **Nature Biotechnology**, usando fenoxazina, un nucleótido tricíclico, en lugar de su parecido estructural, el nucleótido de la citosina. La consecuencia es que la penetración intracelular y acumulación intranuclear de los ODN usados se incrementaron notablemente así como sus actividades terapéuticas.

APLICACIONES. Entre las numerosas aplicaciones prometedoras de la estrategia antisentido, reseñaremos algunas. En ratones, se ha ensayado en linfomas de Burkitt, de células B. En este caso se usaron ODN dirigidos contra el gen c-myc, cuyo exceso de producción de expresión descontrola el proceso de proliferación de las células sanguíneas. A este respecto se puede recordar que el 25% de los linfomas de Burkitt parecen estar causados por un virus herpes, el virus Epstein-Barr, y ello conduce a translocaciones cromosómicas que sobreexpresan el gen c-myc.

En ratas, otro ejemplo de aplicación ha sido sobre ciertos tumores. Las células, normalmente, producen un factor transformante del crecimiento, la proteína TGF-beta, pero su malignización conduce a una superproducción de la misma. En este caso se utilizó un ODN característico para suprimir la TGF-beta, tras lo cual las células citotóxicas T fueron capaces de realizar su efecto inmunoterapéutico eliminando los tumores.

En cultivos celulares malignos humanos y en animales con xenotrasplantes de tumores humanos se han realizado numerosas pruebas. Sobre todo para bloquear con un ODN la expresión de la subunidad R1-alfa, que forma parte de la enzima proteína quinasa PKA1, que está directamente involucrada en los procesos de proliferación celular y en las transformaciones neoplásicas. En este caso, los tratamientos se combinaron con quimioterapia tradicional, con efecto sinérgico.

El primer ensayo clínico en humanos comenzó, coordinadamente, en 1998, en varios hospitales canadienses, sobre pacientes con cánceres de próstata con ciertas condiciones, entre ellas una mala prognosis tras un tratamiento convencional de quimioterapia.

En el caso del virus causante del SIDA, en ensayos realizados sobre 6 monos infectados con el virus VIS, equivalente simio del virus VIH humano, tres de los monos infectados se sometieron a una terapia antisentido contra las proteínas víricas Tat y Rev, que participan en el ataque del virus contra las células inmunológicas CD4. Los monos tratados presentaron niveles mucho más bajos del virus VIS y no mostraron sintomatologías de la enfermedad. Ello ha hecho que se inicien, en humanos, una primeras limitadas experiencias.

Aunque el concepto de terapia antisentido nació hace algo más de 20 años, no ha sido hasta recientemente cuando se ha comenzado a disponer de medios y conocimientos para su investigación y aplicación. Se ha hecho en decenas de patologías diferentes, en el ámbito de cultivos celulares, animales de experimentación e, incluso, ensayos clínicos humanos. Pronto se generalizarán a grupos de pacientes ya que están en fase adelantada de aprobación varios medicamentos antisentido que, posiblemente, no serán, una panacea, pero ayudarán a mejorar los resultados de la lucha contra la enfermedad.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

La revista American Journal of Clinical Nutrition acaba de dar a conocer una curiosa investigación iniciada en 1984 sobre los hábitos alimenticios de 76.283 mujeres sin complicaciones cardiovasculares. La conclusión más importante es la de que un mayor consumo de mahonesa o salsas para aliñar ensaladas (5 o 6 veces a la semana) redujo grandemente los riesgos posteriores de sufrir isquemias cardíacas en relación con las mujeres que raramente consumían esas salsas. El efecto protector se debe al ácido alfa-linolénico abundante en los aceites vegetales, como el de soja.

DIABETES

La revista Science, en su último número, incluye los resultados de una investigación que podría ser de gran interés para los diabéticos insulino-dependientes. Científicos de la empresa Merck de Estados Unidos, Suecia y España, tras analizar miles de ellas, han encontrado una molécula, la L-783.281, que se comporta como la insulina, pero se puede administrar oralmente, en forma de píldora. Hasta ahora los experimentos realizados en cultivos celulares y en animales diabéticos, ratones, han sido muy satisfactorios, constituyendo el punto de partida para su futura aplicabilidad humana.

35. EL RIÑÓN BIOARTIFICIAL

Se calcula que en el mundo están sometidos a programas de hemodiálisis cerca de un millón de personas que sufren de fallos renales. Este problema supone unos costos globales que superan los dos billones y medio de pesetas anuales. La hemodiálisis fue descrita, por primera vez, en 1914 y su comercialización se inició en 1956. El riñón bioartificial, podría ser, en el futuro, su heredero terapéutico.

En la revista **Nature Biotechnology** del presente mes de mayo de 1999 se describe la fabricación y uso del primero de estos riñones bioartificiales y se analizan las prometedoras investigaciones realizadas con el mismo, sobre perros con fallos renales. Recordemos que el riñón sirve para filtrar selectivamente y eliminar de la sangre a las sustancias metabólicas de desecho así como al agua en exceso. Ante la falta de órganos adecuados para el trasplante, y de los problemas aún no resueltos de los xenotrasplantes, en el caso de ciertos fallos renales la hemodiálisis o riñón artificial es el único sistema para intentar sustituir la función de los glomérulos renales, pero sólo lo consigue parcialmente. El proceso de difusión se vehicula con la utilización de unas membranas sintéticas semipermeables, a través de las cuales se eliminan los solutos solubles. Otra variante del proceso es la hemofiltración, que utiliza como fuerza motriz la diferencia de presión para la separación de los metabolitos, a través de una membrana de ultrafiltración. Aunque la hemofiltración se parece más que la hemodiálisis a la función real de los glomérulos renales, se utiliza con mucha menor frecuencia por su alto costo

PROBLEMAS. Es claro que la hemodiálisis y la hemofiltración han logrado reducir notablemente las tasas de mortalidad entre los pacientes que sufren un fallo renal agudo. Pero, por otra parte, y esta es la pega principal, ninguna de las terapias de hemofiltración o hemodiálisis existente es totalmente sustitutiva de las importantes funciones de los túbulos renales: absorción, metabólicas, endocrinas o inmunológicas. Por ello, la morbilidad y la mortalidad asociadas con estas terapias son indeseablemente altas y buena parte de los pacientes sometidos a ellas suponen una pobre calidad de vida. Por término medio, un paciente de 50-54 años de edad, con una enfermedad crónica renal final, sometido a una terapia de hemodiálisis, suele tener una probabilidad del 47% para la supervivencia de cinco años.

Efectivamente, estas terapias logran la eliminación de pequeños solutos y la de algunas toxinas urémicas, ayudando también a mantener el balance de fluidos y electrolitos. Pero lo que no pueden servir es para sustituir a otras muchas diferentes funciones que realizan normalmente en las unidades excretoras renales, las nefronas sanas. Por ejemplo, la transportar y eliminar los desechos metabólicos en una mínima cantidad de agua. O la de reabsorber a los metabolitos interesantes, o la de realizar ciertos procesos metabólicos y/o endocrinológicos. Para todo ello es imprescindible el concurso de las células epiteliales vivas de los túbulos proximales renales.

Ante tal situación es lógico que las miradas de los científicos se dirijan hacia las aplicaciones biotecnológicas de la terapia celular. La terapia celular trabaja con células específicas y busca su multiplicación o expansión para que puedan realizar funciones específicas. Y, para ello, intenta introducir estas células o productos celulares en los pacientes, a través de implantes o mediante el uso de circuitos extracorpóreos.

RIÑÓN BIOARTIFICIAL. Esta es la meta que precisamente persigue el grupo investigador capitaneado por el Dr. H. Davis Hume, integrado por componentes de los Departamentos de Medicina Interna de la Universidad de Michigan y del Medical Center de Ann Arbor, en Estados Unidos. El título (traducido) de su trabajo de investigación es la mejor descripción y resumen de su tarea: **Reparación de la función renal en animales urémicos mediante el uso de un tejido renal biotecnológico.**

El sistema, extracorpóreo, consta de un cartucho de hemofiltración estándar, un hemofiltro, tras el cual se coloca otro cartucho que hace de túbulo proximal. En éste cartucho, su cara interna, es decir, el lumen de la membrana, se cubrió con pronectina-L, que es una proteína recombinante que favorece los procesos de adhesión celular. Ello favoreció la formación, sobre esa superficie interna luminal, de una monocapa de células epiteliales tubulares proximales de origen renal porcino, que previsiblemente pudieran servir para realizar los mismos procesos de transporte/reabsorción que tienen lugar en los túbulos renales: transporte de sodio, bicarbonato, glucosa e iones. O actividades metabólicas tales como la generación y secreción de amoníaco, transporte de glutatión y síntesis de 1,25-dihidroxitamina D a partir de sus precursores.

RESULTADOS. Los primeros resultados obtenidos han sido muy prometedores, usando perros urémicos y recubriendo el lumen interno del cartucho tubular proximal con células renales de origen porcino. La sangre procedente de los perros urémicos fue hemofiltrada en el primer cartucho y el ultrafiltrado se hizo pasar, a continuación, por el segundo cartucho tubular proximal, cuyo ultrafiltrado se reinfundió nuevamente en el sistema circulatorio del animal, eliminándose todos los desechos de las filtraciones. Ciertos dispositivos del sistema garantizan que las cantidades de los diversos fluidos sean las adecuadas.

En primer lugar, ha sido muy destacable la ausencia de procesos inmunológicos de rechazo (en este caso entre las células caninas y las porcinas). Esta característica tan favorable deberá ser confirmada en las próximas investigaciones en curso a realizar en diferentes circunstancias. En cuanto a la cuantía de los procesos renales capaces de ser restituidos con el aparato, la capacidad funcional del cartucho tubular proximal se ha evaluado en un 10-50% de la del riñón humano natural, lo que constituye una cifra muy esperanzadora. Por otra parte, en posibles aplicaciones humanas, el recubrimiento con células derivadas del propio tejido renal humano parece bastante posible ya que el epitelio tubular renal posee un gran potencial de regeneración y de realización de cultivos celulares en el laboratorio y tras su aplicación a las membranas del cartucho se orientan polarmente en la forma adecuada y forman la monocapa deseada.

Tan positivo ha resultado todo que el grupo del Dr. Hume ya está preparando las primeras investigaciones en pacientes humanos, que corresponderán a algunos de ellos con situaciones isquémicas o de fallo renal nefrotóxico agudo, ya que en estos casos, con las terapias convencionales, las tasas de mortalidad suelen ser muy elevadas. Por otra parte, todo ello puede ser el punto de partida para el soñado futuro desarrollo de un verdadero riñón bioartificial implantable a los pacientes. Las esperanzas, al respecto, poseen entidad, aunque, por ahora, sea imposible predecir cuando se harán realidad.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Según una investigación realizada por científicos de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard, recientemente publicada en la prestigiosa revista médica New England Journal of Medicine, los hombres que ingieren una gran cantidad de líquidos, sobre todo de agua, reducen sus riesgos de sufrir cánceres de vejiga en un porcentaje de hasta un 50%, constituyendo la forma más simple de prevención que se pudiera imaginar. Aun no se conocen las razones últimas, pero podrían estar relacionadas con el hecho de una menor permanencia de posibles agentes cancerígenos con las paredes de la vejiga.

GENES A PRESIÓN

Investigadores del afamado Brigham and Women's Hospital, de Boston, han desarrollado un método muy eficiente, usando técnicas de presión, para introducir porciones de ADN en tejidos cardiovasculares, sin tener que acudir a otros métodos menos eficientes o con más peligros potenciales como pueden ser el uso de vectores víricos o lipídicos. El ADN llegó al 90% de los núcleos de las células de la vena safena (que se usa para realizar "bypass") o al 50% de los núcleos de las células de músculo cardíaco de ratas. Ello permitirá en el futuro realizar terapia génica en ciertos casos en los que se busca inactivar un gen "defectuoso" en el tejido cardíaco



36. DIOXINA: ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?

El caso de la contaminación avícola belga ha puesto en alerta a los consumidores de todo el mundo sobre los peligros de la dioxina. Pero, ¿qué es la dioxina?, ¿cómo se produce?, ¿cómo se extiende su acción?, ¿cómo se acumula?, ¿cuáles son los mecanismos de su actividad?, ¿y sus efectos sobre la salud?. Y lo más importante, ¿cómo podemos disminuir sus riesgos?

“Tras comprobar la existencia de la extensión de contaminación de la dioxina de los piensos hasta los pollos y los huevos, la administración ha prohibido su comercialización a centenares de productores”. Aunque nos parezca extraño la frase anterior no se corresponde a los acontecimientos de esta última semana: los pollos y cerdos de Bélgica alimentados con piensos contaminados con grasas que contenían dioxina, sino a algo ocurrido, hace ahora casi dos años, ampliamente, en los estados americanos de Arkansas y Tejas y, de un modo más reducido, en los estados de Carolina del Norte, Indiana y California. La prohibición se extendió hasta que los niveles de dioxina en los productos bajaron a cifras inferiores de una parte por billón (ppb). Y en la memoria de muchas personas queda el recuerdo de los efectos tóxicos debido a la dioxina del Agente Naranja, usado en las deforestaciones de la guerra de Vietnam. O las evacuaciones y efectos sobre las poblaciones cercanas a ciertos desastres industriales como el que ocurrió en Seveso, Italia, el 10 de julio de 1976.

PROCEDENCIA. Los centenares de sustancias que se agrupan bajo el nombre común de dioxina, fundamentalmente se forman durante la combustión de compuestos químicos hidrocarbonados clorados. La principal fuente de dioxina ambiental (95%) procede de la incineración de residuos y basuras cloradas. Asimismo, la contaminación con dioxina se relaciona con las empresas papeleras que usan el cloro como agente blanqueante así como con las factorías que producen los plásticos de polímeros de cloruro de polivinilo (PVC).

Refiriéndonos a ese 95% de dioxinas producidas por la incineración de las basuras sólidas municipales, ello sucede tras la ruptura térmica de los restos metálicos, compuestos clorados y material orgánico, cuando los gases dejan la cámara primaria de combustión a unos 1000 grados centígrados y tales gases se enfrían y condensan, alcanzándose la producción máxima hacia los 300 grados centígrados. El aerotransporte de las dioxinas contamina aguas y plantas que son ingeridas por los animales domésticos, permitiendo la entrada de la dioxina a la cadena alimentaria.

Las normas suecas de emisiones de dioxina de los incineradores de basuras son de las más estrictas, no pudiendo superar la cantidad de 0,1 nanogramo por metro cúbico. Aparte de buscar métodos alternativos para la eliminación de las basuras, los conocimientos tecnológicos actuales, aplicados adecuadamente, permiten controlar y reducir grandemente las cantidades de dioxina producidas en las incineraciones, tal como sucedió en Québec, con una reducción obtenida del 99%.

SALUD. La generalizada distribución de las dioxinas en el ambiente y en los animales hace que “normalmente” cada persona ingiera diariamente unos 120 picogramos de dioxina (1 pg es la billonésima parte de un gramo) a través de su alimentación “normal”, no contaminada, de los que, como media, 38 pg corresponden al consumo de vacuno, 24 pg a los productos lácteos, 17 pg directamente de la leche, 13 pg de pollos, 12 pg del cerdo, 8 pg del pescado, 4 pg de los huevos y 2 pg por inhalación. También, como media, el contenido de dioxina en una persona está en el rango de unas pocas ppb, es decir, unos 100 millones de pg.

En los restos arqueológicos antiguos humanos las cantidades halladas de dioxina son mucho más bajas que las actuales, pero no todo lo que ocurre al respecto es negativo, ya que los controles existentes en los últimos años han hecho que la concentración humana de dioxina haya disminuido desde las 18 ppb en 1976 a las 5 ppb de hoy día.

La dioxina, a ciertas concentraciones, causa una serie de problemas en los humanos y animales, incluyendo cáncer, problemas de comportamiento y aprendizaje, desórdenes inmunológicos, diabetes, cloracne, endometriosis, empobrecimiento espermático, disminución de hormonas sexuales femeninas, etcétera. Un reciente trabajo publicado en la revista *Environmental Health Perspectives*, compara los niveles mínimos de dioxina ocasionantes de problemas de salud, con los actuales niveles medios de dioxina (NM) en la población. Los resultados, como mínimo son preocupantes, más aún si se tiene en cuenta que, por diversas razones, muchas personas poseen valores muy superiores a los NM: el cáncer se produce con concentraciones 10.NM; en monos los desórdenes de comportamiento también aparecen a concentraciones 10.NM; en monos y ratones los problemas inmunológicos ocurren a concentraciones semejantes a NM; la disminución de hormonas femeninas a 1,3 NM; la diabetes, la disminución de esperma y la endometriosis a 10 NM. Y no podemos olvidar a los colectivos más expuestos: ciertos trabajadores, pescadores de agua dulce, lactantes de leche materna, etcétera

ACCIONES. Para intentar hacer disminuir los peligros de la contaminación por dioxinas hacen falta que las diferentes administraciones intensifiquen sus esfuerzos normativos y controladores sobre las diversas actividades industriales. Aparte de ello, también caben otras muchas medidas preventivas individuales, de las que citaremos algunas.

Teniendo en cuenta que las papeleras que usan el cloro como blanqueante son una de las primeras fuentes de contaminación, podemos intentar sustituir, al menos parcialmente, el papel blanqueado con cloro por papel reciclado sin blanquear, o por papel reciclado blanqueado por procesos basados en sustancias oxigenadas, o por papel no reciclado pero también blanqueado con sustancias oxigenadas.

Como nuestra exposición potencial a la dioxina se realiza fundamentalmente a través de la alimentación, el consejo general es el de consumir dietas compensadas y bajas en grasas. Ello incluye acciones como las siguientes: seleccionar la carne de vacuno, cerdo o pollo que compremos con el menor contenido posible de grasa; antes de comerlas, eliminar cualquier porción de piel y de grasas; escoger los productos lácteos, incluidos la leche, con un bajo contenido graso; realizar una alimentación variada y moderada incrementando lo más posible el porcentaje de frutas, vegetales, legumbres y cereales.

En conclusión, debemos ser conscientes de los peligros contaminantes de la dioxina y exigir a nuestros gobernantes que se tomen las medidas legislativas y sancionadoras necesarias. Pero, salvo en casos particulares, la situación no sólo no debe considerarse como alarmante, sino que ha mejorado de modo importante en los últimos 25 años.

ESTRUCTURAS

Con el nombre de dioxina se agrupan más de un centenar de diferentes productos químicos, tóxicos y altamente persistentes desde el punto de vista ambiental. Pertenecen, químicamente, a cuatro grandes grupos de sustancias: unas 75 dibenzo-para-dioxina policloradas (PCDD) y dibenzo-dioxinas policloradas (CDD), unos 135 dibenzofuranos clorados (CDF) y 209 bifenilos policlorados (PCB). Son compuestos clorados, aromáticos, lipofílicos y no-polares, es decir, solubles en grasas y poco solubles en agua. Poseen dos anillos bencénicos interconectados por uno o dos átomos de oxígeno, aparte de varios átomos de cloro. La molécula más tóxica de todas es la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) y la toxicidad del resto de dioxinas se mide comparativamente con la de la TCDD.

ALIMENTOS

Una vez que la dioxina penetra en la cadena alimentaria se fija en las grasas de peces, carnes y productos lácteos. De hecho, más del 90% de la exposición humana a la dioxina viene de estos alimentos. En una investigación realizada en tiendas de comestibles de Estados Unidos, las proporciones de dioxina presentes normalmente en los diferentes alimentos, en partes por billón (ppb), fueron las siguientes: pescados de agua dulce (1,5), mantequilla (1,1), perros calientes (0,6), pescados de mar (0,4), queso (0,4), vacuno (0,4), huevos (0,4), helados (0,35), pollo (0,35), cerdo (0,35), leche (0,2), vegetales (menos de 0,1). La razón de que la dioxina sea alta en pescado, carne y lácteos, pero no en vegetales ni cereales se debe a su acumulación selectiva en las grasas, por lo que se concentra en los cuerpos de los animales.

SEVESO

El accidente ocurrió en la tarde del sábado 10 de julio de 1976, en una planta química situada cerca de Seveso, a 15 Km al norte de Milán. La rotura de una válvula liberó una nube de 3000 kilos de gases contaminados de dioxina, en unas cantidades indeterminadas situadas entre los 100 gramos y los 20 kilos. Los primeros signos de problemas de salud, quemaduras en la piel de los niños, aparecieron a las pocas horas del accidente. Las autoridades comenzaron a investigar cuando se observaron muertes masivas de animales de granja, como muchos conejos. Al mes, los ciudadanos más expuestos sufrían de cloracne, un desorden grave cutáneo. En total, murieron más del 4% de los animales de granja de la zona y más de 37.000 personas se expusieron al tóxico. Las investigaciones, a largo plazo, continúan y la zona afectada, hoy día, es un hermoso parque.



37. LA SANGRE DE PANTANI

La expulsión del Giro de Italia del gran corredor ciclista Pantani ha puesto de actualidad los temas del dopaje deportivo y de las relaciones existentes entre la hormona eritropoyetina (EPO), los valores de hematocrito y el rendimiento energético aerobio. Vamos a intentar resumir la situación al respecto.

Frecuentemente, suele existir cierta confusión entre los conceptos de dopaje deportivo, ayudas ergogénicas y ayudas farmacológicas naturales. El término dopaje se deriva de la palabra holandesa **doop**, usada en el argot de los "jockeys" para designar a un estimulante de las hojas del tabaco. Debemos recordar que el uso de estimulantes o dopantes siempre ha acompañado a la historia de la humanidad, con casos bien conocidos (los incas y los muscarínicos; las hojas masticadas de coca) que incluyen a las antiguas olimpiadas griegas.

Para aclarar el problema, en el año 1963 el Comité de Educación del Consejo de Europa estableció una primera lista de dopantes y tras el convenio de Estrasburgo de 1965, se definieron éstos como: *"toda sustancia exógena, administrada por cualquier vía (o también de ORIGEN FISOLÓGICO SUMINISTRADA EN CONDICIONES O CANTIDADES ANORMALES), con el objeto de aumentar de FORMA ARTIFICIAL, el rendimiento de un atleta en la competición, con el objeto de aumentar de FORMA ARTIFICIAL el rendimiento de un atleta en la competición, y que pudiera suponer un perjuicio a la ética deportiva y a la integridad física o psíquica del atleta"*.

HEMATOCRITO. En los deportes de fondo el esfuerzo energético ha de realizarse durante largos periodos de tiempo lo que significa que el metabolismo predominante es casi exclusivamente aerobio, es decir, dependiente de la llegada del oxígeno, inspirado en los pulmones, hasta las células, especialmente a las musculares, en cuyas mitocondrias tienen lugar los procesos redox que, finalmente, conducen a la obtención del ATP o *moneda energética*, imprescindible para que se pueda realizar el esfuerzo muscular.

Por tanto, en este tipo de deportes es esencial que se transporte la mayor cantidad de oxígeno por unidad de tiempo. Es bien sabido que este transporte es mediado por la hemoglobina que es la principal biomolécula constituyente de los glóbulos rojos, eritrocitos o hematíes de la sangre. Los eritrocitos son células altamente especializadas, perfectamente adaptadas para su función primordial del transporte de oxígeno. Su diámetro aproximado es de 8 micrómetros y su forma de discoidal bicóncava proporciona una alta relación superficie/volumen. Si la sangre se centrifuga para que las células sedimenten, el volumen porcentual de las células rojas empaquetadas se denomina *hematocrito*. Este nombre se corresponde con el del aparato clásicamente usado para el procedimiento. En el análisis se añade un anticoagulante a la muestra de sangre deposita en un tubo calibrado. El tubo se deja en reposo vertical durante una hora, determinándose la *velocidad de sedimentación* de las células, cuyo valor aumentado puede ser el primer signo de una enfermedad o de una infección. En la segunda fase del procedimiento analítico el tubo se centrifuga, con lo que su contenido se separa en tres capas: la inferior

está formada por células rojas empaquetadas; la media por células blancas y plaquetas; el plasma es el sobrenadante.

¿Cuáles son los valores *normales* del hematocrito?. Dependen de la edad, del sexo, de la presión atmosférica (mayor o menor altura), etcétera. Como cualquier otro parámetro biológico existe un valor medio y unas desviaciones, cuyo rango se puede cuantificar para que incluyan al 95% de las medidas. Por ejemplo, en un varón, al nacer, su hematocrito medio es de 56, a los 30 días es 44, al año ha bajado a 35 y, a partir de aquí va aumentando, siendo de 38 a los 6 años y de 46 entre los 20 y 40 años. Pero ese valor 46 es una media, por lo que para cubrir al 99% de la población el rango para el hematocrito habría de considerarse entre 41-52. Y ese mismo valor medio de 46, a nivel del mar se incrementaría hasta 60 si las personas analizadas estuviesen a 4500 metros de altitud.

Ha sido reiteradamente señalado en los medios de comunicación que las normas antidopaje han fijado para los ciclistas un valor de 50 como máximo permitido para el hematocrito. Pero de lo anteriormente expuesto se deduce que valores superiores a 50 son normales para una cierta proporción de personas o para otras, cuyos valores medios usuales son inferiores, pero que temporalmente estén en ciertas circunstancias: altura, deshidratación, etcétera. Sin embargo, el valor de hematocrito para una persona individual no suele variar mucho, por lo que ese límite máximo superior de 50 impuesto por las autoridades deportivas es perfectamente válido si se sabe, por análisis anteriores, que el hematocrito usual del deportista concreto es inferior al del valor límite.

EPO. EPO es la abreviación usual para denominar a la hormona eritropoyetina, que es una proteína que consta de 165 aminoácidos y se produce, mayoritariamente en los riñones. Cuando disminuye el hematocrito o el oxígeno transportado por la sangre, unos sensores fisiológicos, muy poco conocidos por ahora, detectan esa situación e inducen la producción renal de la EPO, que es transportada en el plasma hasta la médula ósea, donde acelera la producción de células rojas. La cantidad de EPO circulante aumenta notablemente en las personas que viven a gran altura y en los pacientes con enfermedades de corazón y pulmón, mientras que se produce deficiencia de EPO en pacientes con enfermedades graves renales. El tratamiento con EPO se usa para combatir las anemias consecuencia de insuficiencias renales, pacientes recibiendo quimioterapia, SIDA, etcétera.

Hasta 1989 las disponibilidades de EPO eran prácticamente nulas. Ese año se pudo producir *in vitro* mediante técnicas de ingeniería genética (ADN recombinante) por la empresa AMGEN Inc. de California. En 1990 las ventas alcanzaron un importe de 300 millones de dólares y en la actualidad han superado ampliamente los mil millones de dólares.

Para aumentar ilícitamente su capacidad aerobia, antes de disponer de la EPO biotecnológica, algunos deportistas utilizaban la reinfusión de sus propias células rojas. Según parece, gracias a ello, un campeón fondista consiguió su medalla de oro en la Olimpiada de Montreal de 1976, ya que entonces sólo para detectar los dopajes sólo se admitían los análisis de orina (no los de sangre) y tanto el suministro de EPO inyectada como la reinfusión de eritrocitos no dejan huellas urinarias.

El procedimiento consiste en que al atleta se le extraen cada 30-60 días unas pocas unidades (1 unidad son 450 ml) de sangre, separando por centrifugación los eritrocitos del plasma. Éste último se le reinfunde inmediatamente mientras que los

eritrocitos se congelan. Tras pasar algún tiempo, con el atleta fisiológicamente recuperado, se reinfunden las células rojas, con lo que la hemoglobina se incrementa entre el 8-20%, así como el hematocrito (por ejemplo de 40 a 55), aumento que persiste durante varias semanas, con la correspondiente mejora de un 5-13% en la capacidad aerobia.

ANÁLISIS

El valor numérico del hematocrito depende del número de hematíes, de su volumen corpuscular medio y del volumen plasmático, existiendo una relación muy estrecha entre el valor de hematocrito y el contenido en hemoglobina de la sangre completa y, por ende, con la capacidad aerobia de la persona. En la actualidad el hematocrito se sigue determinando mediante centrifugación, pero también por sistemas de computación basados en la interacción de los haces de luz con las muestras, o mediante sistemas complementarios de los métodos automáticos de recuento.

ACCIÓN

El pasado año in grupo investigador de la Universidad de California descubrió el mecanismo molecular de cómo la EPO estimula la creación de las células rojas. La EPO actúa en la médula ósea y se enlaza simultáneamente sobre dos moléculas receptora separadas, pero cercanas, situadas en la superficie de las células precursoras de las células rojas. El ángulo formado por esos dos enlaces es de 120° y este ángulo es esencial para desencadenar una cascada de reacciones bioquímicas que favorecen la transformación de la célula precursora en célula roja.

EPO SINTÉTICAS

Desde hace tiempo muchos grupos farmacológicos investigadores han intentado crear moléculas sintéticas, a precio razonable, mucho menores que la EPO, que pudieran realizar una acción parecida a la de la EPO, a fin de tratar ciertos estados de anemia y otras patologías. Sin embargo, la mayoría de las obtenidas han presentado problemas. En su día se publicó que hasta 6 ciclistas europeos murieron con anterioridad de los Juegos Olímpicos de 1996 como consecuencia de haber utilizado ciertas preparaciones sintéticas de EPO. Actualmente, tras descubrirse el mecanismo de acción de la EPO (noticia anterior) se cree que el problema radicaba en que el ángulo de 120° no se formaba con las EPO sintéticas, lo que en el futuro podría lograrse.

38. EL EFECTO POMELO

La potencia de un buen número de numerosos medicamentos muy utilizados, entre ellos algunos antihistamínicos, hipotensores, anticolesterolémicos, antifúngicos, antibióticos, antigripales, etcétera, puede aumentar a límites peligrosos para la salud por el hecho de haber ingerido antes o después de su toma un simple vaso de zumo de pomelo o de haber comido uno de estos frutos, por otra parte, excelentes.

Hace ya 10 años que se publicaron los primeros datos al respecto en la literatura médica. Desde entonces, numerosas investigaciones han confirmado ese efecto, que puede ocasionar mareos, sonrojos, taquicardias, dolor de cabeza, somnolencia e, incluso en algún caso, el fallecimiento de los afectados. En 1997 investigadores de la Facultad de Medicina de Michigan publicaron un excelente estudio sobre el problema, en la prestigiosa revista **The Journal of Clinical Investigation**. Posteriormente se han descubierto las razones moleculares de ese fenómeno. Sin embargo, incomprensiblemente, en el casi centenar de medicamentos comercializados en los que se pueden producir esas consecuencias negativas no suele indicarse nada al respecto en sus correspondientes hojas informativas.

POMELO. Perteneciente a la familia de las rutáceas, el pomelo (*Citrus maximus*) es el nombre común del fruto de una variedad de cítrico probablemente originaria de Jamaica, e introducida en Florida en el siglo XVI por los españoles, derivado del híbrido entre el *Citrus grandis* (otra variedad) y el *Citrus sinensis* (naranja). Los actuales pomelos rosados se produjeron por una mutación de la variedad blanca, ocurrida en 1920 en el sur de Tejas. El color naranja se debe a su contenido en carotenoides (180 unidades equivalentes de vitamina A), de modo que supera en 50 veces al contenido en carotenoides del pomelo blanco (3 unidades equivalentes de vitamina A). Es en nuestro organismo donde los carotenoides se transforman parcialmente en vitamina A. La vitamina A es un antioxidante, preciso para un crecimiento adecuado, el desarrollo de la piel o la visión correcta. El contenido del pomelo en vitamina C también es alto, unos 80 miligramos por fruto, mientras su equivalencia calórica suele ser inferior a las 100 kilocalorías por fruto.

Sin embargo, por lo que concierne al “efecto pomelo” sobre ciertos medicamentos, lo importante es que el pomelo contiene ciertos compuestos flavonoides que inhiben la transformación metabólica de bastantes medicamentos hasta sus formas inactivas, por lo que la consecuencia es un incremento de su absorción y de su biodisponibilidad, así como de la concentración del medicamento activo en la sangre. El principal flavonoide implicado parece ser la naringina, causante de sabor amargo del fruto, así como su aglicona naringenina, aunque parecen participar en el proceso otros componentes flavonoides un centenar de veces más activos que la naringina.

MEDICAMENTOS. La interacción entre el pomelo y los medicamentos fue descubierta por azar en el curso de una investigación que pretendía estudiar la posible interacción

existente entre una medicina hipotensora y el alcohol. El zumo de pomelo se utilizó como vehículo para enmascarar el gusto a alcohol y lo que se encontró fue que mientras que el alcohol no afectaba a la cantidad de fármaco circulante en el cuerpo, sin embargo, el zumo de pomelo incrementaba notablemente tal concentración.

Actualmente se conocen más de una quincena de principios activos sensibles al zumo de pomelo, que están presentes en un centenar de medicamentos comercializados. Vamos a citar algunos de los más conocidos: la cafeína, constituyente usual de más de veinte antigripales y preparaciones similares, tipo Desenfriol; el antihistamínico antialérgico astemizol, componente principal de una decena de especialidades como el Hysmanal; el también antihistamínico antialérgico terfenadina, presente en más de media docena de preparados, como el Triludán; la eritromicina, constituyente de casi una quincena de preparaciones comerciales; las estatinas anticolesterol, como la lovastatina, principio activo de varias especialidades como el Mevacor, o como la estatina pravastatina, participante en otras preparaciones como el Bristacol; o la estatina simvastatina, utilizada en varios preparados como el Pantok; diversos antifúngicos como el keticonazol, base de una decena de fármacos comerciales como el Fungarest; o el antifúngico itraconazol, presente en especialidades como el Hongoseril. También se incluyen benzodiazepinas como el midazolam, protagonista de la preparación antiinsomnio Dormicum. E, incluso, el fármaco ciclosporina, tan ampliamente utilizado en el tratamiento antirrechazo tras los trasplantes de órganos.

Como ejemplo concreto de la magnitud del “efecto pomelo” podemos fijarnos en el hipotensor Nisoldipina, que al igual que otros bloqueantes de los canales de calcio, se absorbe bien oralmente, pero debido a su alto metabolismo presistémico intestinal y hepático, antes de actuar, en condiciones normales su biodisponibilidad es sólo del 5%. Sin embargo, cuando se toma junto o cerca de una ingesta de zumo de pomelo la concentración sanguínea del principio activo se multiplica por un factor de siete, es decir, es como si se hubiese tomado siete veces la dosis prescrita.

ACCIÓN. Buena parte de los principios activos componentes de los medicamentos anteriormente citados presentan unas características comunes. Se metabolizan, inactivándose, merced a la participación de ciertas enzimas presentes en el tracto intestinal y en el hígado. Entre estas enzimas destacan las abreviadas como CYP3A4 y CYP1A2, es decir, los sistemas citocromo P450 3A4 y citocromo P450 1A2, que, asimismo, también participan en la biodegradación de múltiples metabolitos a desechar. Estas son las enzimas que resultan inhibidas por los flavonoides presentes en el zumo del pomelo, con la consecuencia inmediata de que la biodegradación de los medicamentos se reduce y resulta aumentada su dosis activa o biodisponibilidad.

Las respuestas individuales al “efecto pomelo” pueden ser muy variables llegando a ser nulas en algunos casos. Por ello, como precaución, cuando se tome un nuevo medicamento o alguno que tenga principios activos como los señalados anteriormente se pueden tomar dos alternativas. Si se desea continuar como consumidor habitual de pomelos o de zumo de pomelo debe consultar a su médico sobre la posibilidad de una contraindicación. O, como precaución general, se suele recomendar que el consumo del zumo de pomelo no se realice en el periodo de 2 horas antes a 5 horas después de la toma de la medicación.

En todo caso, la investigación sobre la naturaleza del “efecto pomelo” puede tener efectos beneficios si se controla adecuadamente. Uno de ellos sería la posibilidad de bajar las dosis de ciertos fármacos, como la ciclosporina, en el caso del control de los

fenómenos de rechazo de los órganos trasplantados. Otra posibilidad diferente sería la de homogeneizar las grandes diferencias individuales que existen entre los individuos, normalmente, en relación con las dosis eficaces para cada uno de ellos de determinados fármacos. La razón radica en que esas diferencias resultan anuladas o muy disminuidas con el “efecto pomelo”.

Y si es posible, si no estamos medicados con sustancias susceptibles, sigamos deleitándonos con el consumo de esa excelente fruta y de su zumo.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Una investigación publicada en el Journal of The American Medical Association demuestra que el consumo de café puede reducir el riesgo de desarrollar cálculos biliares por depósitos de colesterol. A tal fin se han controlado más de 46.000 hombres de entre 40 y 75 años durante los diez años transcurridos entre 1986 y 1996. El consumo diario de dos o tres tazas de café redujo es riesgo en un 40%, mientras que los consumidores de cuatro tazas diarias obtuvieron reducciones del 45%. El café facilita las contracciones biliares reduciendo los niveles biliares de colesterol. El café descafeinado no presentó esos efectos.

39. RETORNO A LO CLÁSICO

La época dorada de la Bioquímica, la época clásica, la podemos identificar con la Enzimología, cuando, entre 1920 y 1950, grandes científicos se dedicaron a descubrir las vías metabólicas que constituyen el metabolismo y las enzimas que catalizan cada una de las miles de transformaciones que tienen lugar reguladamente en nuestras células.

Actualmente, los estudios moleculares están plenamente inmersos en la época de la Biología Molecular, en las técnicas del conocimiento, modificación y uso del material genético. Pero la Enzimología aún puede seguir siendo muy útil a la Ciencia y al hombre. Algunas enzimas realizan trabajos espectaculares y asombrosos como es el de reparar los daños que continuamente tienen lugar en nuestro material genético, en nuestro ADN. Otras enzimas funcionan como verdaderos transbordadores de sustancias hacia o desde el interior de nuestras células. Pero existen otras enzimas cuyo trabajo, en principio, se nos presenta como aburrido. Entre ellas están las metaloproteinasas que simplemente destruyen a otras proteínas, rompiéndolas, hidrolizándolas.

METALOPROTEINASAS. Hoy vamos a dedicar nuestra atención a los recientes hallazgos sobre algunas de estas metaloproteinasas o proteasas, hallazgos que pueden ser un punto de partida muy valioso para desarrollar nuevos enfoques muy prometedores en la lucha contra patologías como la artritis o el cáncer. El nombre de metaloproteinasa deriva del hecho de que en la composición de estas enzimas forma parte algún ion metálico, por ejemplo, el zinc.

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) catalizan la degradación de la matriz extracelular, esa especie de cemento fluido que mantiene a las células en sus lugares correspondientes y que permite su intercomunicabilidad. Así, pues, el papel biológico de estas enzimas hidrolíticas de proteínas es esencial dada su capacidad de ruptura del colágeno y de otras proteínas que conforman el tejido conectivo, que hacen posibles importantes consecuencias como: la remodelación continua de nuestros órganos y tejidos, de nuestro cuerpo durante todo el desarrollo embrionario; permitir la emigración de las células a lugares donde sean necesarias, por ejemplo, las células del sistema inmune para luchar contra ataques externos, o las células que taponaran y repararán una herida. Por ello, en los vertebrados como el hombre las MMP se expresan principalmente en las células del tejido conectivo y en las células de la médula ósea.

En el aspecto negativo, podemos indicar que el proceso erosivo de las artritis en las articulaciones o la propagación de un tumor maligno canceroso, necesitan del concurso y de la sobreexpresión de algunas de estas enzimas. Por ello, las perspectivas de conocer los mecanismos de su inhibición harían posible el control de esas situaciones patológicas, permitiendo frenar o anular su avance.

MMP-2. Esta abreviatura se corresponde a una de tales enzimas, específicamente a la metaloproteinasa de matriz-2, que usualmente sólo es activa durante el desarrollo

embrionario o durante la cicatrización de las heridas. La historia de las MMP es antigua. Son proteinasas que poseen cinc en su centro catalítico y la primera se descubrió en 1960, como una enzima degradativa del colágeno, una colagenasa, o MMP-1.

Veinte años después, en 1980, un grupo investigador dirigido por el Dr. Karl Tryggvason, del Karolinska Institute de Estocolmo, descubrió que diversas líneas celulares tumorales producían inmensas cantidades de otra enzima de este tipo, íntimamente ligada a la producción de metástasis. Se trataba de la MMP-2, no activa en tumores benignos, pero que se activaba en el momento del inicio de la invasibilidad tumoral. La enzima ayuda a la diseminación de las células tumorales porque degrada el colágeno de las membranas basales que articula una especie de red alrededor de los vasos sanguíneos y de otros órganos, formando como una especie de primera barrera protectora contra la invasión celular.

Desde entonces, se han sumado muchos más conocimientos a este campo. Se conocen diversas variantes de las MMP y muchos datos sobre sus estructuras. También se han realizado diversos intentos de desarrollo de agentes terapéuticos basados en la inhibición de la actividad catalítica de las MMP. Sin embargo, hasta ahora, no se conocía la estructura tridimensional cristalina de ninguna de éstas enzimas ni los mecanismos de su activación, lo que dificultaba tales proyectos terapéuticos. Ahora, un grupo investigador sueco-americano, también con la colaboración del Dr. Tryggvason, acaba de realizar unas aportaciones muy interesantes al respecto que se han publicado recientemente en la revista **Science**.

NOVEDADES. Y todo no acaba ahí. Otro grupo investigador americano de la empresa DUPONT, trabajando sobre material procedente de los cartílagos de 30 narices bovinas, acaba de publicar, asimismo en **Science**, que han sido capaces de caracterizar y clonar el gen correspondiente a otras nuevas MMP que representan un papel clave en el desarrollo de la artritis, ya que actúan hidrolizando, destruyendo, a una importante proteína del cartílago denominada **agrecana**. Esas actividades, **agrecanasa-1**, y **agrecanasa-2** son las responsables, pues, de algo que hasta ahora se desconocía: los acontecimientos moleculares que conducen a la destrucción del cartílago por la artritis. Y este conocimiento abre las puertas a la posibilidad futura de frenar e incluso anular esa destrucción. Con el conocimiento parcial de la secuencia del gen de la agrecanasa-1 los investigadores ya han sido capaces de localizar a otro gen homólogo (con más del 90% de homología) en ratones y están trabajando para descubrir al correspondiente gen humano. Su próximo objetivo se realizará sobre ratones, inactivando los genes de las dos agrecanasas para comprobar si ello evita o retarda el desarrollo de los procesos artríticos en los ratones y si, además, no da lugar a efectos laterales indeseados ya que se ha comprobado que estas enzimas, aunque en menor proporción, aparte de en las articulaciones cartilaginosas, también se encuentran localizadas en corazón, pulmones y cerebro.

Volviendo a las recientes investigaciones del Dr. Tryggvason y su grupo sobre el cáncer y la MMP-2, han sido capaces de mostrar la estructura cristalina y tridimensional completa de la molécula de MMP-2, aclarando el hecho crucial de cómo es el mecanismo de su transformación, desde una forma inactiva de la enzima, hasta la peligrosa forma activa disolvente del tejido conectivo. La causa se debe a un proceso muy general en los procesos biológicos y en las biomoléculas. Se trata de la producción de formas precursoras: Así, la proinsulina es un precursor de la hormona insulina; el tripsinógeno es un precursor de la enzima tripsina, etcétera. En el caso de la MMP-2, la enzima es sintetizada en una forma inactiva, como proenzima, que en uno de sus extremos posee

una terminación peptídica que actúa como inhibidor interno de la propia enzima. La eliminación del inhibidor conduce a la activación de la enzima. Con toda la información ya existente y la que se vaya adquiriendo, procedente de estudios análogos realizados sobre otras MMP, se va teniendo suficiente base científica para intentar buscar y desarrollar inhibidores individuales específicos para la MMP-2 que, presumiblemente, retardarán o impedirán la diseminación de las células tumorales, constituyendo una nueva aproximación terapéutica de gran interés.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

El consumo de azúcar, de la sacarosa, es objeto de numerosas críticas. ¿Son todas fundadas? El Instituto de Estudios Documentales del Azúcar y la Remolacha (IEDAR) nos da una versión interesada, quizá no muy objetiva, en su portal web: <http://www.iedar.es>. El Instituto realiza actividades de divulgación y posee un fondo documental de estudios e investigaciones de varios organismos nacionales e internacionales. Según el IEDAR *"No existen fundamentos científicos para responsabilizar al azúcar de ningún mal"*. Como ejemplos de esta afirmación se incluyen los de la obesidad, la caries o la diabetes.

40. REGENERACIÓN DE LAS NEURONAS

Durante gran parte del siglo que está a punto de finalizar ha sido un dogma incuestionado de la neurobiología la creencia de que el cerebro humano adulto no podía crear nuevas neuronas sino que, indefectiblemente se iban perdiendo neuronas a lo largo de la vida y que, en todo caso, lo único posible sería el establecimiento de nuevas conexiones neuronales entre las neuronas ya existentes.

Este dogma, en otras palabras, significa que el número de neuronas alcanza su máximo al nacer y que, a partir de ese momento, con mayor o menor velocidad, sólo es posible la pérdida de neuronas. Concretamente, se suele señalar que el número de neuronas en el cerebro humano adulto normal permanece casi constante aproximadamente hasta los 35 años, época en la que comienza la neurodegeneración. Por otra parte se considera que muy diversas enfermedades neurodegenerativas pueden reducir de un modo muy importante la población neuronal en todo el cerebro o en porciones concretas del mismo.

DOGMA. La realidad es que, en los últimos años han comenzado a aparecer serias dudas sobre la universalidad del dogma biológico de la imposibilidad de la regeneración neuronal, al menos en casos concretos, sobre todo en la región cerebral del hipocampo, una zona que está relacionada con la llamada memoria cercana o de corta duración.

Fue hace ya bastantes años, en 1965 cuando dos investigadores, Altman y Das, señalaron la existencia de neurogénesis o formación de nuevas neuronas en ratas, en la subregión del hipocampo conocida como *dentate gyrus*. En otros estudios publicados en 1980 también se indicó la presencia del fenómeno de neurogeneración en pájaros, concretamente en el cerebro de canarios adultos, en los centros cerebrales responsables del aprendizaje del canto. Hace unos cuatro años se iniciaron las dudas sobre la idea, hasta entonces existente, de que en mamíferos, poco después del nacimiento, las neuronas pierden la capacidad de dividirse. La Dra. Naomi Kleitman del Proyecto Miami para la Cura de la Parálisis, lo hizo público, al comentar unas investigaciones en las que a unas ratas de algo más de una semana de edad se les eliminaba una parte del cerebro comprobándose que al cabo de un cierto tiempo se producía crecimiento de nuevas células nerviosas y la casi completa recuperación de los roedores.

Más sorprendente fue otra publicación aparecida en 1997 en la revista **Nature** realizada por investigadores del Instituto Salk de Estudios Biológicos de la Jolla, California, dirigidos por la Dra. Gould. Trabajando con ratones, los investigadores encontraron que si los animales se sometían a intensos procesos de aprendizaje en poco tiempo, su población de neuronas en el hipocampo se incrementaba en 40.000 neuronas lo que significaba un aumento del 15%. Sin embargo, no fue posible distinguir si ello se debía a la formación de nuevas neuronas o a una menor muerte de las ya existentes.

PRIMATES. En todo caso, los datos existentes no demostraban definitivamente que el fenómeno de la regeneración neuronal pudiese darse en primates o humanos. Pero, en

1997 comenzaron a aparecer algunos resultados indicadores de ello en primates como las musarañas de árbol o algunos monos. La Dra. Gould y sus colegas pudieron demostrar, en 1998, en un artículo aparecido en la prestigiosa revista **Proceedings of the National Academy of Sciences**, que los monos sometidos a situaciones de estrés producían un menor número de nuevas neuronas en la región del *girus dentate* del hipocampo que los monos no estresados.

Aún faltaba la evidencia humana. La obtuvo, en 1998, Peter S. Eriksson, un científico de la Universidad de Göteborg, en Suecia. Eriksson se puso en contacto con un médico clínico que utilizaba el fármaco bromodesoxiuridina (BrdU) en pacientes con cánceres de lengua y laringe. Con el correspondiente consentimiento familiar, tras la muerte de cinco afectados, pudo obtener muestras procedentes de su hipocampo cerebral e investigar la BrdU como sustancia marcadora de la formación de nuevas células ya que la BrdU es un marcador que sólo se integra en el ADN de las células que se preparan para dividirse, es decir, originar dos células a partir de una célula precursora. Utilizando otras técnicas especializadas Eriksson pudo concretar a las neuronas y concluir que en los cinco pacientes fallecidos, con un rango de edad de 57-72 años, aparecían más de 200 nuevas células neuronales sanas en cada milímetro cúbico de *girus dentate*, lo que significaba que cada día se sintetizaron de 500 a 1000 nuevas neuronas en tal región, en la que, desde luego, preexisten muchos millones de ellas.

PERSPECTIVAS. Las posibilidades que estos hallazgos (y otros similares confirmatorios) han dado lugar son muy grandes. Quedan muchas incógnitas por despejar. ¿Es un caso aislado el de la región del *girus dentate* del hipocampo? ¿Es un fenómeno más general?. ¿Hasta qué punto las células cerebrales dañadas por accidentes cerebrales, enfermedades o lesiones son reemplazables?. Lo cierto es que los científicos, cada vez más, hacen hincapié en la plasticidad cerebral, en la capacidad del cerebro durante la vida para remodelar sus circuitos neuronales.

El conocimiento detallado del fenómeno de la regeneración neuronal permitirá conocer los factores que lo regulan, con la perspectiva final de poder inducir la correspondiente proliferación celular capaz de reemplazar en los pacientes las neuronas perdidas accidentalmente o como consecuencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington.

Otro factor de esperanza hacia el futuro se basa en interesantísimas investigaciones que se están realizando con las células progenitoras o precursoras, no diferenciadas, cuyo proceso de diferenciación comienza a ser conocido y cuyo destino final puede ser muy diverso, contándose entre tales posibilidades las de convertirse en el punto de partida de la generación de neuronas. Ya se han realizado algunas investigaciones, con resultados muy esperanzadores, sobre la posibilidad de realizar trasplantes de estas células a cerebros deficitarios, habiéndose comprobado, muy recientemente, la viabilidad de esta aproximación.

TV Y DIABETES

Casi todos estamos de acuerdo en que la TV embota nuestros cerebros, pero ¿puede estropear nuestro organismo?. Los estudios epidemiológicos buscan relaciones estadísticamente significativas entre diferentes factores y en la Reunión Anual de la Asociación Americana de la Diabetes acaba de presentarse el primer estudio realizado sobre unos 42.000 varones entre 45 y 75 años, que examina la relación entre comportamiento sedentario y los riesgos de contraer diabetes mellitus de tipo II. Sus resultados indican que existe una importante asociación positiva entre la cantidad de tiempo que se pasa ante el televisor con el riesgo de desarrollar una diabetes de tipo II, que puede duplicarse o triplicarse

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Nuevos datos relacionados con el moderado consumo de café. Investigadores indios del Bhabha Atomic Research Center han descubierto que el café, mejor aún la cafeína protege contra las radiaciones. Los estudios los han realizado sobre ratones que si eran inyectados con cafeína sobrevivían a dosis altas de radiación que eran letales para los ratones normales. Los investigadores achacan el efecto protector de la cafeína a su capacidad de reaccionar contra los radicales hidroxilos producidos por la radiación. Lógicamente, prontamente se emprenderán estudios para ver si los resultados son extrapolables a los humanos y si sirven para mejorar los tratamientos de radioterapia actuales.

41. ÁCIDO ASCÓRBICO: ¿HÉROE O VILLANO?

“Vitamin C: poison, prophylactic or panacea”, es decir, un título muy semejante al de este artículo es el del trabajo recién publicado por el Dr. Barry Hallinew, en el número del presente mes de julio de la prestigiosa revista TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIENCES. ¿Cuáles son las causas de esos calificativos tan opuestos entre sí?. ¿Cuál de entre ellos es el más acertado?.

El ya fallecido bioquímico y bilaureado premio Nobel Linus Pauling fue un ardiente defensor de los efectos saludables del consumo de megadosis (varios gramos diarios) de ácido ascórbico, vitamina C, para combatir desde un catarro hasta los más terribles cánceres, pasando por su supuesto efecto antienvjecimiento. Otros científicos pensaban que era un iluso. Por ello parece oportuno repasar los efectos conocidos de la vitamina C..

POSITIVO. La vitamina C es un necesario cofactor biológico de numerosas enzimas que poseen importantes funciones metabólicas en nuestro organismo, relacionadas con la formación de moléculas de colágeno (esencial en el tejido conjuntivo), con la biosíntesis de la carnitina (necesaria para el aprovechamiento energético de los lípidos), con la obtención de la noradrenalina (una hormona y, a la vez, un neurotransmisor), con la absorción y el almacenado metabólico del hierro, así como con otras muchas más. El ácido ascórbico, es un eficaz antioxidante destructor de bastantes radicales libres oxigenados, participantes en los procesos de envejecimiento celular y constituyentes del origen de muchas enfermedades degenerativas, malignas y cardiovasculares. Entre esos radicales se encuentran el anión superóxido los radicales hidroxilo, peroxilo, tiilo, oxisulfuro, nitróxido y otros. También puede contrarrestar a otras especies reactivas oxigenadas no radicales, como el oxígeno singlete, ácido hipocloroso, ácido peroxinitroso, ozono y agentes nitrosantes.

Todo ello conduce a los diversos efectos favorables del ácido ascórbico: a) inhibición en los lípidos del plasma y en las lipoproteínas de las peroxidaciones ocasionadas por los efectos activantes de las infecciones o de los componentes del humo del tabaco; b) disminución de la oxidación natural y de la provocada de las moléculas de hemoglobina, nuestra preciosa proteína sanguínea portadora del oxígeno necesario para el metabolismo de nuestras células; c) eliminación de peligrosos oxidantes como el agua oxigenada, presente en algunos tejidos animales; d) mejora de la función vascular en pacientes con enfermedades vasculares; e) protección del tracto respiratorio contra los contaminantes del aire, y otras muchas posibilidades semejantes

¿Cuánta vitamina C debemos ingerir para lograr esos efectos saludables?. La ingesta diaria recomendada por los Organismos mundiales de la sanidad más representativos hablan de cantidades de entre 40-60 mg diarios para un adulto sano, cantidad que debe incrementarse en el caso de niños (70 mg), mujeres embarazadas o con niños lactantes (90 mg) y, sobre todo en personas fumadoras. En el zumo de diversas

frutas se encuentra la vitamina C en alta concentración, ya que un vaso mediano de zumo contiene las siguientes cantidades: naranja, fresa o limón (100 mg), pomelo o mango (80), melón, grosella, fresa o frambuesa (60), piña (30), plátano, caqui o cereza (20), ciruela, pera, albaricoque, melocotón o sandía (10), siendo mucho menor en manzana, o en uva (5). Algunas verduras y hortalizas también poseen un alto contenido de vitamina C (por 100 gramos) ya que pueden superar los 100 mg el brócoli, col de Bruselas, coliflor, perejil, pimiento verde y rábano.

NEGATIVO. En abril de 1996 un estudio patrocinado en Estados Unidos por el Instituto Nacional de la Diabetes y de las Enfermedades Digestivas y Renales fue una primera voz de alarma respecto a las llamadas megadosis de vitamina C. La máxima absorción de vitamina se consigue con unos 200 mg por día y por encima de un gramo diario se observaron consecuencias negativas, por ejemplo, en las personas propensas a los cálculos renales. Y ello no quedó así, ya que en los últimos dos años la alerta se ha extendido en todo el mundo tras la publicación de unas cuantas investigaciones aparecidas en importantes revistas científicas. Todo conduce a pensar a que el ácido ascórbico, en altas concentraciones puede ocasionar daños celulares. Por ejemplo, como consecuencia de la reducción del hierro férrico a hierro ferroso ya que éstas últimas sales, al reaccionar con el agua oxigenada, son más efectivas que las férricas en promover los radicales libres.

Nuestro material genético, nuestro ADN, tiende a estropearse oxidativamente. Sus unidades constituyentes, las bases purínicas y pirimidínicas suelen encontrarse en todos los tejidos humanos dañadas oxidativamente en una proporción de una base dañada por cada cien mil-un millón de bases no dañadas. Se piensa que este es el resultado final de un equilibrio dinámico entre los factores que deterioran el material genético (principalmente los radicales libres) y los mecanismos metabólicos que para la reparación de tales daños poseen nuestras células. Como marcador del daño genético se suele usar la medida del nucleósidos que contienen bases oxidadas. Por ello, sería muy interesante saber si las concentraciones de esos nucleósidos transformados son sensibles a la mayor o menor ingesta de vitamina C. Efectivamente, se comprobó que si la dieta estaba casi exenta de vitamina C las concentraciones de algunos nucleósidos oxidados en el esperma de los varones aumentaba más de un 90%. Pero el grupo del Dr. Podmore, en 1998, en la revista **Nature**, publicó un artículo mostrando que si voluntarios sanos tomaban más de medio gramo diario de ácido ascórbico durante seis semanas los niveles de uno de tales nucleósidos oxidados lo que hacía era aumentar notablemente. Otros trabajos han seguido esa misma línea. En el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Murcia, el grupo del Dr. Peñafiel y la Dra. Cremades han observado, en el ADN de plásmidos, daños genéticos inducidos por la mezcla de ácido ascórbico y sales de cobre, de modo semejante a lo señalado por otros investigadores que han mostrado que dosis muy altas de vitamina C, junto con sales de hierro, pueden dañar al material genético humano. Sin embargo, si las altas dosis de vitamina C van acompañadas de la toma de beta-caroteno y alfa-tocoferoles, parece desaparecer su efecto negativo.

CONCLUSIÓN. La vitamina C fue aislada hace más de 70 años y el conocimiento de su efecto antiescorbuto se remonta a 1932. Su historia ha estado ligada a varios premios Nobel. Pero, a pesar de su ya larga historia, es evidente que son necesarias más investigaciones para confirmar y aclarar los límites de los efectos beneficiosos y perjudiciales de las dosis moderadas o altas de vitamina C. Hasta tanto, no hay motivo de alarma para aquellas personas que toman suplementos vitamínicos de ácido ascórbico que, en todo caso nunca deben superar los 200 mg por día. La cantidad óptima de 100-200 mg diarios puede obtenerse fácil y agradablemente sin tener que acudir a pastilla

alguna. Basta con tomar al día unas cinco frutas o su equivalente de hortalizas o vegetales. Y lo mejor de esta alternativa, respecto a las pastillas, es que los vegetales también contienen muchos otros componentes saludables como uno o unos todavía desconocido(s), presente(s) en las coles de Bruselas, que reduce(n) fuertemente el daño oxidativo del ADN.

TÉ VERDE

La angiogénesis o nacimiento y desarrollo de los vasos sanguíneos está íntimamente ligada al crecimiento de los tumores cancerosos, que la estimulan, para facilitar su progresión. Sin angiogénesis los tumores no crecen y terminan autoinhibiéndose. El consumo de té verde está asociado a una menor incidencia de ciertos cánceres. Ahora se sabe que uno de sus componentes, la epigallocatequina-3-galato, en concentraciones equivalentes a las de dos o tres tazas de té verde por humanos, en los animales de experimentación produce una gran inhibición de la angiogénesis.

CÁNCER Y NUTRICIÓN

Los expertos calculan que aproximadamente un tercio de todos los cánceres pueden atribuirse a la dieta. El WCRF (Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer), para divulgar los conocimientos sobre estas cuestiones y favorecer la prevención, distribuyó entre los científicos del mundo treinta mil ejemplares de la edición inglesa del libro "Alimentos, Nutrición y la Prevención del Cáncer", en el que se revisan cerca de cinco mil investigaciones al respecto. Su edición china, con más de 800 páginas, se ha hecho pública recientemente con motivo de una reunión científica sobre este tema, celebrada en Beijing, en la que participaron más de 120 investigadores.

DIETA Y CÁNCER DE COLON

El grupo dirigido por el Dr. Riboli, de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en Lyon, Francia, ha investigado comparativamente riesgos de cáncer de colon en el Reino Unido y en el Sur de España, llegando a la conclusión que la gran diferencia de incidencia, desfavorable para el Reino Unido, se debe a los hábitos alimenticios. El consumo mediterráneo de frutas y verduras (400-500 gramos diarios) es un 50% superior al existente en el Reino Unido, donde, por el contrario, se consume una relativa alta cantidad de carnes rojas, con un alto contenido en grasas saturadas.

42. ¿SOMOS LO QUE COMIMOS?

En la actualidad a ninguna persona medianamente culta se le ocurriría cuestionar la estrecha relación existente entre alimentación, salud corporal e, incluso, actividad intelectual. Pero hoy vamos a tratar de otra posibilidad fascinante: ¿es posible que los hábitos alimenticios del niño, del recién nacido o, incluso, del feto puedan ser trascendentes, tener efectos permanentes, sobre el devenir posterior del individuo, incluso en su vida adulta?

Que la pregunta no es una mera lucubración teórica lo demuestra el hecho de que en los últimos años prestigiosas entidades científicas como la Sociedad Americana de Ciencias Nutricionales han organizado diversos congresos científicos para discutir los conocimientos existentes en este campo que comienza a ser conocido con el nombre de Programación Nutricional.

ANTECEDENTES. En los pasados tres siglos se ha realizado más investigación sobre nutrición infantil que sobre cualquier otra parcela de la Pediatría. Como ejemplo demostrativo, hace 40 años los especialistas contabilizaban más de 1500 investigaciones restringidas a un aspecto tan reducido de la nutrición infantil como es el de la bioquímica de la leche materna. A pesar de los esfuerzos aún permanecen sin resolver muchos problemas lo que conduce a prácticas y recomendaciones discutibles. Cualquier desarrollo en el campo de la Salud se puede dividir en tres etapas o actuaciones. La primera es la observación. En la etapa segunda se realizan investigaciones fisiológicas y epidemiológicas que proporcionan hipótesis comprobables sobre los efectos potenciales de las actuaciones posibles. En la tercera etapa los experimentos intervencionistas pueden probar la eficacia de medidas o acciones concretas. Mientras en otros muchos temas relacionados con la Salud los avances han sido muy veloces, las propias características y limitaciones existentes respecto a la nutrición en las etapas iniciales de la vida ha hecho que esta disciplina prácticamente no haya podido pasar de la segunda de las etapas antes indicadas.

En las últimas décadas ha habido un cambio significativo en el modo de pensar sobre la nutrición, pasando desde la consideración principal sobre las necesidades alimenticias a la preocupación respecto a los efectos de los nutrientes en la salud, incluyendo las enfermedades degenerativas de los adultos, cáncer o las funciones cognitivas. Más recientemente ha aparecido un nuevo enfoque, la apreciación de que durante el desarrollo perinatal, incluyendo el prenatal, los efectos de la nutrición pueden ser determinantes para el desarrollo o las enfermedades de la edad adulta, es decir, que puede existir una **Programación Nutricional**

ANIMALES. Hace casi 40 años, en 1962, el investigador R. A. McCance, en una comunicación corta publicada en la revista médica **Lancet**, sugirió que en roedores los alimentos consumidos en las primeras semanas o meses de vida podían producir efectos permanentes. Demostró que existía un “periodo de vulnerabilidad”, un tiempo crítico de tres semanas, durante la lactancia, en el que si se restringía la cantidad de leche materna suministrada a los animales ello provocaba, con independencia del aporte nutritivo

posterior recibido durante el crecimiento, una importante limitación del tamaño corporal adulto de las ratas de experimentación. La misma manipulación, realizada fuera de los límites de ese periodo de vulnerabilidad no producía esos resultados nocivos. Tras este trabajo pionero otras numerosas investigaciones experimentales sobre diferentes animales han demostrado la realidad de una programación nutricional que se traduce en diversos efectos sobre el metabolismo, la presión sanguínea, diabetes, obesidad, aterosclerosis y así sucesivamente. En las ratas se pudo establecer la existencia de un periodo de vulnerabilidad en el desarrollo cerebral en el que la malnutrición puede ocasionar efectos permanentes posteriores sobre el tamaño cerebral, número de células cerebrales, comportamiento, aprendizaje y memoria. Cerca de doscientas investigaciones de esa índole han confirmado hechos semejantes o parecidos, como la reducción en las células pancreáticas o en la secreción de insulina. Otras investigaciones han corroborado que la situación nutricional materna durante el embarazo también puede dar lugar a diversos condicionamientos metabólicos futuros en los hijos.

En primates las investigaciones son más escasas. Como ejemplo de las mismas se puede destacar que las babuinos hembras sobrealimentadas en la infancia derivaron en una obesidad no manifestada hasta el inicio de la edad adulta. Por otra parte las características de su metabolismo lipídico adulto dependió considerablemente del tipo de lactancia natural o artificial que, en su momento, tuvieron.

HUMANOS. ¿Son extrapolables a los humanos las investigaciones realizadas sobre otros animales mamíferos?. Aun admitiendo la más que probable existencia de tal programación nutricional en los humanos hay que ser muy precavidos al respecto, más aún ante las escasas investigaciones experimentales existentes, aunque lo que sí existen son estudios muy ilustrativos de tipo retrospectivo epidemiológico. Muchos de ellos son muy sugerentes, aunque no permitan establecer una relación irrefutable de tipo causa-efecto.

Citaremos algunas de las sugerencias más claramente establecidas en los últimos años. Así, varios estudios señalan que la lactancia materna comparada con la artificial favorece el neurodesarrollo del niño en etapas temporalmente muy posteriores a esa lactancia. Otras investigaciones, sobre niños prematuros, coinciden con ello y con la consecución de un mayor coeficiente de inteligencia. Incluso se ha sugerido que la causa molecular de esos efectos favorables radica en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga presentes en la leche materna.

En relación con las consecuencias ulteriores de la malnutrición durante el embarazo, en la pasada década han aparecido diversos estudios que relacionan ciertos índices antropométricos de los bebés con un año de edad (peso corporal, circunferencia craneal, circunferencia abdominal, índice ponderal) respecto a los riesgos futuros de sufrir enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Todo apunta a que una inadecuada alimentación fetal, derivada de una inadecuada alimentación materna, puede programar adversamente al feto, con posteriores complicaciones en la vida adulta relacionadas con el sistema cardiovascular, la diabetes, la hipertensión, la osteoporosis, etcétera.

Otro ejemplo completamente diferente de programación nutricional es la demostración de que la obesidad infantil y adolescente influye muy determinadamente sobre las enfermedades de la vida adulta. En investigaciones de larga duración realizadas sobre muestras muy amplias de población ha quedado totalmente demostrado que tanto en varones como en hembras el sobrepeso en la adolescencia condujo, en la etapa

adulta, a un incremento de diabetes, enfermedades cardíacas coronarias, aterosclerosis, fracturas de cadera y otras complicaciones.

Los conocimientos sobre este importante tema de la programación nutricional están en su fase inicial y aún falta un gran camino por recorrer para comprender, por ejemplo, las variaciones de susceptibilidad debidas al sexo, la razón de la existencia comprobada de diversos periodos de vulnerabilidad específicos para los diferentes factores o los mecanismos moleculares y celulares implicados en el problema. En cualquier caso, lo aconsejable por ahora, hasta que no conozcamos más al respecto, es intentar que durante el embarazo, infancia y adolescencia la alimentación sea lo más equilibrada posible.

VINOS Y GENES

Las más nobles y veneradas variedades de uva que son el origen de los mejores caldos franceses son, entre otras, las Chardonnay, Aligote y Gamay. Pero su origen no parece ser tan noble como su fama. En la revista Science de esta semana se publica una investigación realizada por investigadores franceses y americanos usando las técnicas moleculares de análisis del ADN, en la que se han analizado más de 300 variedades de cepas de entre las más de 2000 que conserva el Institut National de la Recherche Agronomique en Montpellier. El resultado ha sido que las tres variedades indicadas descienden en iguales proporciones de la clásica Pinot pero también, y esa ha sido la sorpresa, de la menospreciada y mediocre Gouais, cuya plantación se abandonó en Francia hace algún tiempo.

INGENIERÍA MENTAL

En la revista Nature se ha publicado recientemente un artículo demostrativo de la posibilidad de incrementar biotecnológicamente la inteligencia de los mamíferos. Para ello, un equipo investigador de la Universidad americana de Princeton ha alterado genéticamente a ratones logrando que produzcan una mayor cantidad cerebral que la usual de un receptor para un neurotransmisor denominado NMDA. La consecuencia de ello ha sido que los ratones "exhiben una capacidad superior de aprendizaje y de memoria en diversas tareas".

REMEDIO ANTIMALARIA

Investigadores de varios centros alemanes han conseguido desarrollar un fármaco que administrado oralmente cura, en ratones, la forma de malaria característica de los roedores. Para conseguirlo identificaron una enzima que participa en la biosíntesis de esteroides en el parásito, que es específica del mismo y diferente de la presente en animales. La solución ha sido encontrar un inhibidor específico para esa enzima, la fosmidomicina, que no afecta a los animales pero impide el desarrollo del parásito. Este fármaco ya es usado en humanos par combatir ciertas infecciones bacterianas por lo que se abren más posibilidades para su posible uso antimalárico en humanos.

43. LAS SEÑALES DE TRÁFICO

Vishwanath Lingappa, su discípulo, siempre recordará la noche en la que junto a su maestro, el profesor Günter Blobel, hubo de asistir a una cierta fiesta social. Al salir, preocupado por los experimentos que tenía en marcha, vestido de smoking, el Dr. Blobel volvió a su laboratorio de la Rockefeller University de Nueva York para completar, durante la madrugada, su trabajo.

El Dr. Günter Blobel, nacido en 1936, es alemán y se licenció en Medicina en la Universidad de Tübingen, desde donde marchó a Estados Unidos para realizar su tesis doctoral e iniciar su carrera investigadora. Hace unos días acaba de ser recompensada esa labor investigadora con la concesión del Premio Nóbel de Medicina de 1999.

TRÁFICO. Un ser humano adulto puede poseer unos cien billones de células. Cada célula, a su vez, puede contener unos mil millones de moléculas de proteínas, que suelen poseer importantes funciones: constituyentes de la arquitectura celular, funciones transportadoras, catalizadoras, de reconocimiento, inmunológicas, etcétera. Una célula contiene diferentes compartimentos u orgánulos que suelen estar rodeados de membranas formadas por asociaciones de lípidos y proteínas. Cada uno de estos orgánulos necesita de sus proteínas específicas para poder llevar a cabo eficazmente sus tareas. Por ejemplo, el núcleo contiene el material genético y gobierna todas las funciones celulares y las mitocondrias son los “motores” celulares que producen la energía necesaria para la célula. Cuando una célula se divide, se fabrican grandes cantidades de proteínas y se han de formar nuevos orgánulos celulares. Pues bien, uno de estos orgánulos, el retículo endoplásmico, junto a los ribosomas, es el lugar donde se sintetizan casi prácticamente todas las proteínas celulares. Entonces, ¿cómo pueden atravesar las proteínas las firmes barreras de impermeabilidad que constituyen las diferentes membranas?. Y, aún más complejo, ¿cómo las proteínas recién sintetizadas logran dirigirse específicamente a sus diferentes y correctas localizaciones, tanto en el interior como en el exterior de la célula donde son producidas?.

Este gran problema de tráfico proteínico intra y extra celular era un completo misterio hasta hace unas pocas décadas. Hoy sabemos que muchas patologías se originan por errores cometidos en alguno de los pasos que se dan en ese tráfico. Por ejemplo, la enfermedad hereditaria hiperoxaluria primaria, que ocasiona cálculos renales desde edades tempranas. O algunas formas de hipercolesterolemia familiar. En la fibrosis quística, una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, el problema también radica en que ciertas proteínas no alcanzan su destino adecuado.

HIPÓTESIS. A principios de los 70 el Dr. Blobel, que había sido discípulo posdoctoral aventajado de George Palade, otro Premio Nóbel de Medicina, elaboró una hipótesis muy brillante (Hipótesis de la Señal): Las proteínas recién sintetizadas contarían con una especie de “código postal”, una señal intrínseca o señal topogénica, que sería esencial para que la proteína supiese llegar al correspondiente orgánulo. Durante algún tiempo su atención se centró en la investigación de cómo una proteína destinada a ser exportada de la célula se dirigía a un sistema intracelular membranoso, el retículo endoplásmico. En

1975 ya estaba en condiciones de exponer que, efectivamente existían unas señales topogénicas reguladoras del tráfico, consistentes en un péptido (una secuencia de aminoácidos en un determinado orden) situado en un extremo de la proteína considerada (aunque otras veces lo está en el interior), formando parte integral de la misma. Por tanto, la señal topogénica también está controlada genéticamente, al igual que lo está toda la proteína. Asimismo, comprobó que las proteínas atravesaban las membranas a través de canales determinados y que existían en los orgánulos o membranas receptores específicos reconocedores de esas señales topogénicas.

Desde ese momento Blobel y sus colaboradores han ido caracterizando los detalles moleculares de este complejo proceso, demostrando que la hipótesis era correcta y universal, funcionando para los diversos orgánulos, tanto en levaduras y plantas como en células animales. Es la naturaleza específica de la señal topogénica (su secuencia de aminoácidos) la que determina el destino proteínico, haciendo que una proteína atraviese una determinada membrana de un orgánulo, se integre en otra membrana, o sea, exportada extracelularmente.

CONSECUENCIAS. El genoma humano estará mapeado en poco tiempo y una de las consecuencias de ello será el conocimiento de la naturaleza de las diversas señales topogénicas o “códigos postales”, lo que nos ayudará al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Ciertas proteínas, usadas como medicamentos, ya se producen biotecnológicamente, usando bacterias como fábricas: insulina, eritropoyetina, interferón o la hormona del crecimiento. Pero otras muchas proteínas humanas, para ser funcionales, necesitan ser sintetizadas en células más complejas como las de levadura. Para conseguirlo será necesario modificar los genes que codifican a tales proteínas añadiéndoles las secuencias codificadoras de las adecuadas señales de transporte, con lo que las células productoras operarán eficazmente como factorías de proteínas, que una vez sintetizadas, se exportarán al medio exterior. Por otra parte, el conocimiento de las señales topogénicas permitirá construir fármacos y medicamentos dotados de los adecuados “códigos postales” que aseguren que llegarán al orgánulo adecuado para corregir o luchar contra un defecto específico.

El trabajo del Dr. Blobel y sus colaboradores ha sido decisivo para la consecución de una de las mayores revoluciones científicas de los últimos años: la conversión de la Biología Celular en Biología Celular Molecular, lo que, junto al desarrollo de la Genética Molecular, va a permitir una serie de aplicaciones futuras de un gran impacto dentro de la Medicina. También vale la pena destacar que el Dr. Blobel piensa donar una parte de su premio de \$ 960.000 para reconstruir la catedral Frauenkirche de Dresden, su ciudad natal, catedral que fue destruida durante uno de los bombardeos del final de la 2ª Guerra Mundial, en 1945.

XENICAL

En tiempos recientes, el lanzamiento al mercado del Xenical nuevo eficaz medicamento adelgazante alcanzó una fuerte repercusión informativa. En España actualmente se está utilizando por 120.000 pacientes. Un reciente estudio realizado sobre 7000 personas en Suecia ha mostrado que la pérdida de peso está asociada a la reducción de los factores de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres, lo cual se suma a que, independientemente a la pérdida de peso, el Xenical ejerce un efecto disminuidor pronunciado sobre las lipoproteínas de baja densidad, las LDL (*colesterol malo*).

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Las crucíferas son una familia de vegetales entre los cuales hay muchas plantas que se cultivan como alimento. La familia contiene unos 390 géneros y 3.000 especies. Su distribución es amplia, con centros de diversidad en la región Mediterránea y el suroeste y el centro de Asia. Entre las crucíferas comunes están la col o repollo, la coliflor, las coles de Bruselas, el brócoli y el colirrábano. En una investigación realizada sobre unos 48.000 hombres durante ocho años se ha demostrado que la ingesta de crucíferas en la alimentación está inversamente relacionado al riesgo de sufrir cáncer de vejiga

ASPIRINA

La paternidad de la aspirina está en discusión. Según la casa Bayer su químico Felix Hoffmann, buscando una sustancia que aliviara el reumatismo de su padre, sintetizó el ácido acetilsalicílico en 1897, que Bayer comenzó a vender en 1899. Pero Walter Sneader, un farmacéutico inglés, afirma que el examen de las viejas notas de laboratorio muestra que el trabajo de Hoffmann estuvo dirigido por su jefe, el judío Arthur Eichengrün. Por su parte un representante de la Bayer ha indicado que Sneader confunde a Felix Hoffmann con otro tal Fritz Hoffmann de modo que este último, sin relación con la aspirina, sería el discípulo de Eichengrün. El asunto continuará.

44. LA SALUD FRUTAL

El YOGA SÛTRA, texto básico del yoga, uno de los seis sistemas ortodoxos de la filosofía india, fue escrito por el sabio indio Patañjali, aproximadamente hacia el siglo II a. de C., con una influencia que se ha extendido sobre el resto de los sistemas de pensamiento existentes en el mundo. Son muchos los seguidores de las diversas acepciones del yoga, entre ellos numerosas personalidades, como el gran violinista sir Yehudi Menuhin, que tan apreciado fue por la reina Sofía.

En los últimos años el yoga ha sido recomendado por algunos expertos en salud como un medio de despojar el cuerpo de impurezas, reducir peso, tonificar los nervios y músculos y, en general, mejorar la salud y prolongar la vida. En Occidente la filosofía y práctica del yoga se popularizaron, a partir de los años 20 de este siglo, gracias a la labor realizada por el yogui Paramahansa Yogananda, fundador de la Sociedad de Autorrealización, de quien es la frase: *“Las frutas son los más beneficiosos espiritualmente de todos los alimentos”*. Quizá Yogananda se quedó corto en su apreciación ya que para muchos expertos médicos la fruta es también la medicina más barata que podemos comprar, de modo que prestigiosas organizaciones internacionales relacionadas con la Salud, como es el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos recomiendan una ingesta diaria mínima de cinco servicios de frutas o vegetales (un servicio de fruta equivale a una pieza de tamaño mediano). Las razones científicas se basan en los diferentes componentes que contienen, que analizaremos próximamente. Hoy nos limitamos a resumir los centenares de evidencias científicas que atestiguan la relación positiva existente entre fruta y salud.

SOBREPESO. El principal componente energético de las frutas no es ni las grasas ni las proteínas, sino los hidratos de carbono. Precisamente fueron investigadores españoles los que al estudiar los hábitos alimenticios de las personas mayores comprobaron, con sorpresa, que a igualdad de ingesta calórica la obesidad guardaba una relación inversa con el consumo de frutas. La razón de ello es el alto contenido de pectina de los frutos. La pectina es un tipo de fibra no absorbible, presente en las paredes celulares de las frutas, que estudios previos, realizados en 1997, habían demostrado que reducía la concentración plasmática de colesterol y enlentecía el vaciado del estómago tras la comida, creando sensación de saciedad y ayudando a moderar la subida de concentración sanguínea de azúcar, tanto en personas normales como en diabéticas. De ahí que las dietas con alto contenido en pectinas puedan colaborar a luchar contra el sobrepeso.

En relación con la diabetes, muchas personas piensan que debido a su contenido en hidratos de carbono, la ingesta de frutas debe restringirse drásticamente en estos pacientes. Muchos estudios clínicos indican el error de esta presunción, ya que el principal hidrato de carbono de las frutas es la fructosa, con mucho mayor carácter edulcorante (de ahí el sabor dulce) que la sacarosa o azúcar normal y cuyo metabolismo y posible transformación en glucosa ocurre de un modo lento, aún más si se da el concurso de una alta ingesta de pectina. De hecho, las investigaciones clínicas muestran que el consumo moderado de la fructosa de frutos en los pacientes con diabetes de tipo 2 (no

dependientes de insulina) no eleva sus niveles de glucosa sanguínea sino que, incluso, éstos suelen reducirse algo.

E, insistiendo en falsas ideas preconcebidas, ¿qué sucede respecto a las enfermedades dentales, que tan asociadas se consideran a la toma de hidratos de carbono?. Los estudios comparativos existentes muestran que, en relación con una alta ingesta alternativa de cereales, el consumo de fruta resulta beneficioso para evitar las enfermedades periodontales, más aún si se consumen cantidades altas de frutas variadas o que sean de variedades cítricas.

CORAZÓN Y CÁNCER. Estudios diversos han demostrado que el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares se reduce si existen en la sangre concentraciones relativamente altas de carotenoides, de vitamina C, o de antocianinas. Los mecanismos moleculares de ello no se conocen totalmente pero están ligados a las propiedades antioxidantes de estas sustancias, que evitan la formación de las placas de ateroma obstructoras de los vasos sanguíneos y favorecedoras de la formación de coágulos. Como ejemplo concreto, un estudio epidemiológico reveló que, a partir de un consumo anual de 5 kilos de cítricos, los riesgos de tales complicaciones cardiovasculares quedan bastante reducidos. Por otra parte el potasio y el magnesio, abundantes en las frutas, poseen efectos potenciales hipotensores. De hecho una investigación publicada en la prestigiosa revista **New England of Medicine** estableció, sobre una serie de varones americanos hipo-, normo- e hipertensos, que si su ingesta normal de grasas saturadas disminuía a la mitad y se duplicaba su consumo de frutas y vegetales, en dos semanas su presión arterial sufría una disminución igual o mayor que la conseguida con los fármacos más eficaces usualmente utilizados.

Un alto consumo de frutas, ¿podría disminuir los riesgos de sufrir cáncer?. Las causas de los cánceres son complejas, al igual que las etapas de su desarrollo. Pero el estrés oxidativo parece que colabora en bastantes de los pasos que van desde la malignización de una célula inicial hasta el proceso final de metástasis. Por ello, en principio, muchos de los componentes antioxidantes presentes en las frutas podrían representar un papel protector. Así lo confirman muchos centenares de investigaciones existentes al respecto, algunas de las cuales se han resumido en un extenso libro financiado por la Fundación Americana de Lucha contra el Cáncer, donde se recogen casi una treintena de tipos de cáncer en que ello ocurre, incluyendo el frecuente cáncer de pulmón, el de estómago, boca, faringe, mama, etcétera. La ingesta de mayores cantidades de fruta y vegetales suele reducir los riesgos de contraerlos hasta cifras próximas al 50% de las usuales.

EXCESOS. Sería muy beneficioso incrementar nuestro consumo de frutas y vegetales alcanzando la cifra de 5-10 servicios diarios. Pero, ¿puede ser perjudicial un exceso?. Efectivamente así es, sobre todo si la fruta se ingiere en forma de zumo, en lugar de natural, ya que 100 gramos de zumo suelen tener el doble de contenido calórico que la misma cantidad de fruta fresca, aparte de perder ciertos componentes como algunos fitonutrientes, vitaminas, etcétera. Acorde con ello, algunos estudios han mostrado en niños pre-escolares a los que se les administraba un exceso de zumos de frutas en detrimento del consumo de leche mostraron tendencia a la obesidad (exceso de calorías ingeridas) así como a una menor estatura, al ser deficitarios de componentes normalmente presentes en la leche: calcio, fósforo, riboflavinas, vitaminas A y D, y proteínas.

Aparte de estos excesos concretos contraproducentes, componentes de los frutos como el potasio, magnesio, las pectinas, la fructosa, los carotenos, las antocianinas, las vitaminas C y E, son los responsables de sus efectos saludables. Entonces ¿qué frutos son los mejores para consumir?, ¿cómo debemos prepararlos y tomarlos?. En el próximo artículo buscaremos las respuestas correspondientes.

FIBRA

En el uno de los últimos números del JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION se publica una investigación realizada durante los últimos 10 años sobre unos 3000 adultos jóvenes en la que se concluye que en aquellas personas que ingieren al menos 21 gramos diarios de fibra la ganancia de peso fue sensiblemente menor que en los casos control con consumos inferiores o mínimos. Los resultados son más positivos que los basados en la simple reducción de grasas en la dieta. Como dato práctico una taza de cereales con alto contenido en fibra contiene aproximadamente unos 25 gramos de fibra

VITAMINA E

En el último número de la revista JOURNAL Of THE NATIONAL CANCER INSTITUTE se incluye una investigación realizada sobre casi 30.000 varones fumadores de Finlandia con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, a los que se controló durante seis años, que tomaban diariamente 50 mg de alfa-tocoferol (la forma predominante de la vitamina E), o 20 mg de beta-caroteno, o un placebo. En total se diagnosticaron 1144 casos de cáncer de pulmón, y los resultados indicaron que los varones fumadores reducían en un 19% los altos riesgos de sufrir cáncer de pulmón con la ingesta de la vitamina E.

SECUENCIA Y MAPA GENÉTICO

En el número de esta semana de la revista NATURE se hacen públicos la primera secuencia completa y mapa genético del conocido como complejo de histocompatibilidad mayor (MHC), una región del cromosoma 6 que es esencial para el sistema inmune. Aunque bastantes de los 224 genes identificados poseen funciones aún desconocidas, un 40% de los genes expresados (128) poseen una función en el sistema inmune. Los datos son un excelente punto de partida para dilucidar la naturaleza de diversas enfermedades y de peculiaridades precisas del sistema inmune.

45. EL CAMPEONATO FRUTAL

“¡Oh salud!. ¡Bendición de los ricos!. ¡Riqueza de los pobres!. ¡Dichoso el que pueda adquirirme, aunque sea a un precio muy elevado, pues no hay felicidad en este mundo sin ti!” En esta frase de su obra teatral **VOLPONE**, escrita en los primeros años del siglo XVII, el coetáneo de Shakespeare y también dramaturgo inglés y poeta lírico **Ben Jonson** resume magistralmente las ansias humanas por conseguir y mantener la salud.

Benjamín Jonson fue un escritor y personaje muy notable que llegó a compartir niveles públicos de consideración y estima comparables a los del maestro de Stratford upon Avon. Su obra *Volpone* corresponde aproximadamente a la época en la que durante seis años tuvo que someterse a ciertas limitaciones como corrección impuesta por los jueces a su poca diligencia en la asistencia a los oficios religiosos.

Lo que no podía imaginar Jonson ni sus contemporáneos es que el mantenimiento del preciado don de la salud pudiera estar estrechamente ligado a prácticas tan sencillas y económicas como las que analizábamos en el artículo anterior, es decir, un adecuado y alto consumo de frutas y vegetales. Un proverbio japonés expone concisamente esa estrecha relación entre frutos y salud: *“Cuando la piel de las naranjas se dora, el rostro de los médicos empalidece”*.

COMPONENTES. En la composición de los frutos forman parte muchos componentes beneficiosos, algunos de ellos carentes, incluso, de valor energético nutricional: Las pectinas no son digeribles, pero poseen efectos beneficiosos sobre la digestión y el metabolismo de las grasas y del colesterol. Los altos contenidos de iones potasio y magnesio son esenciales para las funciones celulares relacionadas con procesos como la señalización nerviosa. Las vitaminas antioxidantes C y E actúan con mecanismos diferentes en la reducción de los radicales libres oxigenados. Y otro tanto ocurre con los componentes antocianinas, carotenoides y los, últimamente tan apreciados, flavonoides.

Los vegetarianos suelen tener altas ingestas de frutas y vegetales en sus dietas. En un estudio británico realizado durante 17 años sobre 11.000 personas, aproximadamente la mitad de ellas vegetarianas, se demostró que la tasa de mortalidad entre los vegetarianos fue del 50% respecto a la de la muestra global, debido esencialmente a la reducción de los problemas cardio y cerebro vasculares así como a una menor incidencia de malignizaciones tumorales.

La misma razón es la que parece ser la causa de las diferencias halladas en la incidencia de ciertas enfermedades entre los habitantes de la Europa mediterránea (con nuestra nunca suficientemente alabada dieta mediterránea) en relación con los países nórdicos europeos o con los Estados Unidos.

LOS MEJORES. Desde un punto de vista nutritivo no es sencillo establecer una adecuada clasificación de las bondades comparativas de cada fruto. Una de las razones es que, en muchos casos, aún se desconocen aspectos no sólo cuantitativos sino

cualitativos en relación con la actividad biológica de sus componentes aislados o con interacciones poco conocidas. Asimismo, pueden existir diversas variedades y diferentes formas de preparación o, incluso, de cultivo que afecten su comportamiento. Pero, dejando todas estas salvedades, existen algunos estudios clasificatorios de los frutos.

Paul Lachance, un profesor universitario americano de Ciencias de la Nutrición ha desarrollado unos criterios de valoración que se basan en dos parámetros fundamentales. El primero, el llamado índice nutritivo por 100 gramos del fruto, analiza 9 factores nutricionales diferentes: proteínas, contenido total en vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, ácido fólico, vitamina C, hierro y calcio. El segundo parámetro guarda relación con las calorías por nutriente, es decir, el costo en calorías del fruto para que éste suministre al menos un 1% de cada uno de los nueve factores nutricionales antes reseñados. Un fruto estará mejor clasificado cuando mayor sea su índice nutritivo y menor su coste calórico. El resultado global de los cálculos, teniendo en cuenta ambos conceptos da un fruto campeón, que es el kiwi (con valores respectivos de ambos parámetros de 16 y 3,8), seguido de la papaya (14 y 2,8), melones de la variedad cantalupo (13 y 2,6), fresas y fresones (12 y 2,5), mangos (11 y 5,9), limones (11 y 2,5), naranjas (11 y 4,2), grosellas (10 y 5,7), mandarinas (9 y 5,1), aguacates (8 y 20,9), pomelos (7 y 4,3), albaricoques (7 y 7,3), frambuesas (7 y 6,4), melones (6 y 6,0), piñas (5 y 10,2), kakis (5 y 14,6), uvas (4 y 17,9), arándanos (4 y 14), ciruelas (4 y 13,4), plátanos (4 y 22,4), sandías (3 y 9,4), melocotones (3 y 13,4), nectarinas (3 y 15,3), cerezas (3 y 21), peras (2 y 32,8) y manzanas (2 y 32,8).

Otra evaluación diferente y más reciente fue realizada en otro prestigioso Centro científico y publicada en la revista **Nutrition Action Healthletter**, hace algo más de un año. Incluye no sólo frutos frescos sino también en conserva, congelados y desecados. La atención principal se puso en los siguientes siete componentes: vitamina C, ácido fólico, potasio, calcio, hierro, fibra y carotenoides. De los muchos frutos analizados los diez primeros de la lista fueron: guayabas, sandías, uva negra, kiwis, papayas, melones cantalupo, naranjas, fresas y albaricoques. Hacia el final de la lista figuran algunas conservas como cócteles de frutas y peras en almíbar.

VARIACIONES. Cualquier clasificación sobre las bondades de los frutos es aproximada ya que depende de los factores tenidos en cuenta. Por ejemplo, en ninguna de las anteriores se incluye la fibra, no digerible, pero muy beneficiosa. Si sólo nos atenemos a esta consideración, el campeonato frutal estaría encabezado por frambuesas, grosellas, aguacates, kakis y kiwis. Si lo que más nos interesa es la vitamina E el orden sería aguacates, mangos, kiwis, cerezas, albaricoques y nectarinas, mientras que los mayores contenidos en vitamina C se hallan en kiwis, papayas, fresas, limones y naranjas. Y la vitamina A abunda más en mangos, melones cantalupo, albaricoques, nísperos, kakis y mandarinas. El mejor suministro de potasio y de magnesio lo tenemos con aguacates, plátanos, kiwis, melones y albaricoques, mientras que aguacates y papayas son los frutos más ricos en ácido fólico. Pero si nos interesasen más los flavonoides entonces nos decantaríamos más por los frutos cítricos.

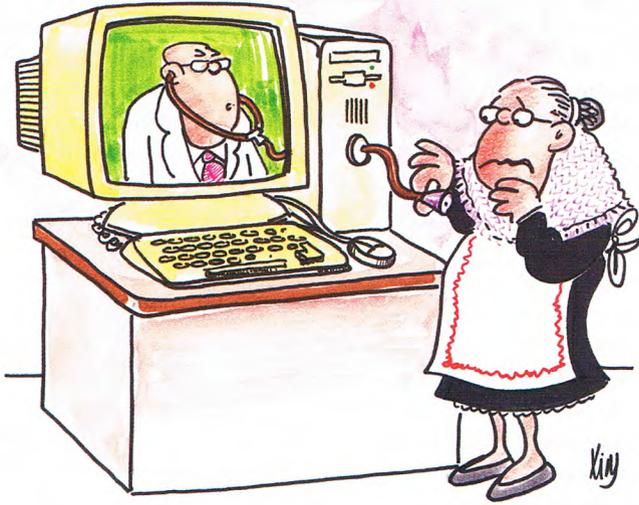
El mensaje final podría ser el de uno de los organismos que han estudiado las anteriores clasificaciones. Consiste en tener bien presente que, dejando aparte las diversas ordenaciones, *“cualquier fruta es mejor que ninguna fruta y cuanto más fruta consumamos mayores son las posibilidades que tendremos de gozar de una mejor salud”*.

SEXO

En los seres vivos existen diversos mecanismos para determinar el sexo de los descendientes. En muchos reptiles de sangre fría depende de la temperatura del huevo incubado. En los mamíferos existe una diferencia cromosómica, que en los humanos se concreta en la existencia del par cromosómico XX en las hembras y del par XY en los varones. ¿Cuándo se estableció este mecanismo?. Se acaban de publicar unos estudios evolutivos que señalan un origen común para los cromosomas X e Y. Hace unos 300 millones de años alguna mutación sobre ese cromosoma común hizo aparecer al gen SRY. La presencia de SRY favoreció la evolución hacia el cromosoma Y, y su carencia la evolución del cromosoma X. Actualmente X e Y son muy distintos, de modo que el cromosoma Y sólo tiene un décimo de los genes presentes en el cromosoma X.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

La necesaria utilización de antibióticos para combatir diversas patologías provoca frecuentemente, como efecto lateral, la eliminación o pérdida de la flora intestinal por lo que tienden a desarrollarse frecuentemente procesos de tipo diarreico. Ello puede evitarse en buena parte con el consumo simultáneo de yogures ya que acaba de presentarse una comunicación en la reciente Reunión Anual del American College of Gastroenterology, celebrada en Phoenix, USA, en la que según una investigación realizada sobre 202 pacientes hospitalizados el consumo de dos yogures de vainilla diarios redujo la incidencia de procesos diarreicos en más de un 50%.



46. CIBERMEDICINA Y CIBERDOCTORES

Se han ocupado de sus actividades periódicos y revistas generales tan importantes mundialmente como lo son Newsweek, USA Today, Stern, Spiegel, Zeit, Süddeutsche y publicaciones científicas tan distinguidas como Nature, Lancet o British Medical Journal, y se le ha atribuido un cariñoso apelativo: el ciberdoctor.

Se trata de un joven médico alemán de 32 años, el doctor Günther Eysenbach, director de la Unidad de Cibermedicina de la Universidad de Heidelberg. Su intervención, centrada sobre la Cibermedicina, cerraba en Murcia, el pasado domingo, un foro organizado por la periodista sanitaria Pilar Laguna Asensi, con el patrocinio de la Fundación Hefame, dedicado a analizar las relaciones entre la Medicina y la Información médica. Foro en el que habían intervenido destacados científicos, como Julio Rodríguez Villanueva, presidente de la Real Academia de Farmacia, o Luis Valenciano, presidente de la Fundación Wellcome de España, así como los principales responsables de la información médica de medios de comunicación como **ABC, El Mundo, La Razón, Antena 3, Diario Médico, Jano**, etcétera.

EXPERIENCIAS. En Massachussets, USA, y posiblemente en otros diferentes lugares, algunos médicos están proporcionando servicios diagnósticos y de tratamiento a través de Internet, sin haber visto o examinado a sus pacientes, quienes previamente completan en su ordenador un cuestionario y celebran una entrevista informática en línea con el doctor para examinar sus síntomas e historia clínica. Indudablemente, este servicio se está realizando para compensar la falta de médicos en ciertas áreas rurales y se les recomienda a los pacientes con síntomas que no parezcan revestir gravedad, pidiéndoles que acudan lo antes posible a una consulta personal. Pero el ejemplo nos ilustra sobre las posibilidades y también sobre los peligros potenciales del uso de la Informática en relación con la Medicina.

El pasado 1 de octubre, con la colaboración del Deutsche Bank, dio comienzo el Primer Congreso Mundial Virtual de Cardiología que se seguirá desarrollando en Internet hasta el 31 de marzo del año 2000. En el mismo se han aceptado 414 comunicaciones científicas, de las 517 enviadas y durante los seis meses de celebración del Congreso los cardiólogos interesados pueden inscribirse gratuitamente (rlombard@satlink.com) y tener acceso a todo el material presentado así como a las numerosas intervenciones de los mejores especialistas mundiales, además de poder participar en multitud de seminarios y foros de discusión científica. Y todo ello cómodamente, sin viajes ni desplazamientos, desde el ordenador de casa o del lugar de trabajo, a cualquier hora del día o de la noche.

Otro ejemplo. Por 250 dólares (unas 40.000 pesetas) está disponible **Diagnosis Pro** que es un software médico de diagnóstico diferencial de enfermedades destinado a los médicos, con un banco de datos, actualizado regularmente, que contiene información sobre unas diez mil enfermedades y medicamentos así como de casi veinte mil atributos (síntomas, datos de laboratorio, de rayos X, etcétera). Según sus diseñadores, entre otras muchas posibilidades, ante un caso a diagnosticar, el médico puede introducir hasta diez atributos característicos del paciente y de la enfermedad e inmediatamente obtener e imprimir la información sobre la naturaleza de la posible enfermedad, posibilitando una interacción con el ordenador a fin de refinar los resultados.

Medline es una base de datos muy usada por los científicos que recoge los resúmenes y puede proporcionar el acceso al contenido total de los principales artículos de investigación biomédica que se publican en miles de revistas científicas del mundo. hasta 1996 su acceso estaba sometido a ciertas restricciones. En 1997 el acceso quedó libre y en el banco de datos de la National Library of Medicine de Estados Unidos se contabilizó que el número de consultas creció desde los 7 millones habidas en 1996 a las más de 120 millones que tuvieron lugar en 1997. Y el aumento de estas consultas se originó por parte de personas que no eran médicos, científicos o investigadores.

CIBERMEDICINA. Los anteriores son unos pocos ejemplos de los incontables ya disponibles, ya que el fenómeno Internet está teniendo y tendrá repercusiones importantísimas en todas las facetas de la actividad humana. En el mundo ya superan los 200 millones las personas que utilizan asiduamente este nuevo desarrollo informático. Y de acuerdo con una encuesta realizada hace menos de un año el 27% de las mujeres y el 15% de los varones usuarios de Internet declaran que acceden y consultan información médica con una alta periodicidad semanal o diaria. El número de “portales” de la red con información médica no se conoce con exactitud, pero se estima que deben superar los 100.000.

Por tanto, no es de extrañar que esté emergiendo un nuevo campo académico, la Cibermedicina, en la encrucijada existente entre la informática médica y la salud pública, cuya definición, de acuerdo con el Dr. Eysenbach, podría ser la de *“la ciencia de aplicar Internet y las tecnologías de redes globales a las áreas de la medicina y salud pública; de estudiar en ellas el impacto y las implicaciones de Internet y de evaluar sus oportunidades y retos en el campo de los cuidados médicos”*. Dentro del amplio campo de la Cibermedicina no serán los menos fascinantes los de la Teleprevención y el Telediagnóstico.

HOY Y MAÑANA. Diversos estudios muestran que actualmente, por problemas de tiempo o por dificultades para realizar las consultas adecuadas, los médicos sólo investigan un 30 por ciento de las cuestiones que aparecen durante la visita de un paciente. Pues bien, no parece que esté muy lejano el momento en el que el clásico maletín del médico estará acompañado por un pequeñísimo ordenador-reloj en su muñeca mediante el cual el médico podrá obtener respuestas casi instantáneas a preguntas y dudas que le surjan ante un problema particular. La tecnología actual permitirá poder utilizar el ordenador doméstico para poder ayudar a los pacientes y sus familias a mejor mantener su salud, prevenir las enfermedades y resolver los problemas médicos que aparezcan, a través de una participación activa de los pacientes con los médicos. Por ello no es de extrañar que algunas de las Universidades más prestigiosas en el mundo estén introduciendo en los currículos de sus carreras de Medicina asignaturas relacionadas con la Cibermedicina así como que se estén realizando investigaciones muy activas para desarrollar sistemas que permitan a los estudiantes y graduados jóvenes entrenarse adecuadamente para saber buscar, retirar y usar desde Internet los datos necesarios para el mejor cuidado de sus pacientes.

El próximo milenio será también el milenio de la Cibermedicina. La “democratización” de la información médica a través de Internet provocará, sin dudas, muchas complicaciones y dará origen a muchos conflictos. Entre otras, derribará las fronteras geográficas, con video conferencias y con ordenadores capaces de analizar o provocar sensaciones. Una de las consecuencias más evidentes es que el paciente culto

tendrá casi el mismo acceso a la información que el propio médico, lo que, en palabras del Dr. Eysenchach, “conducirá a un salto cualitativo en la medicina. Los pacientes serán capaces de poner a prueba a los doctores y les forzarán a permanecer actualizados”. deseemos y esperemos que el resultado se traduzca en una mejor medicina.

47. FUENTES DE JUVENTUD

Al comenzar el aún presente siglo, en los países desarrollados, la expectativa de vida de un varón, al nacer, era de unos 45 años. En un siglo se ha producido un incremento del 60%, es decir, que la actual expectativa de vida, al nacer, supera los 75 años. ¿Qué está en nuestras manos, en nuestros hábitos de vida, para poder incrementar aún más estas cifras?

El tema de la longevidad, desde el punto de vista biológico es muy complejo. Existen condicionamientos genéticos evidentes (una de las mejores garantías para vivir muchos años es que los padres, abuelos, tatarabuelos, etc. , hayan sido longevos), pero otros muchos factores son de naturaleza ambiental. Sobre algunos de ellos podemos incidir y modificarlos. Otros escapan de la esfera individual de actuación. Pero en lo que sí parecen estar de acuerdo muchos científicos, es que, en las mejores condiciones, no parece disparatado pensar que el ser humano posee un potencial de vida alcanzable de unos 120 años y que, para lograrlo, posiblemente los factores ambientales posean un poder determinante tan importante, al menos, como los genéticos.

INVESTIGACIONES. Son numerosas las investigaciones experimentales y epidemiológicas realizadas sobre animales y seres humanos a fin de cuantificar relativamente adecuadamente el papel que sobre la longevidad poseen los distintos factores ambientales. En ellas se han estudiado aspectos alimenticios, actividad física, entornos de trabajo, vida sexual, actitudes mentales, etcétera.

Hoy vamos a tratar de los aspectos más relacionados con la comida y la bebida, intentando cuantificar cada uno de los resultados. Sin embargo, hay que tener en cuenta un aspecto previo, importantísimos. Todos los datos corresponden a investigaciones realizadas, pero no son acumulativas, es decir, que si el factor A contribuye, teóricamente a alargar la vida x años, y el factor B contribuye al mismo fin en forma de y años, la suma de A más B no significa en absoluto una prima adicional de x más y años.

Empecemos con la vitamina C. Investigaciones realizadas en la UCLA School of Public Health han demostrado que un varón de 35 años de edad tome diariamente 300 mg o más de vitamina C (mejor aún procedente de frutas y vegetales) posee unas expectativas de vida superiores en 5,5 años a las de otro varón similar pero cuya ingesta de vitamina C sea inferior a los 50 mg diarios.

COMER MENOS Y MEJOR. Según un estudio publicado en la revista New England Journal of Medicine, un varón de 35 años de edad cuyo peso sea superior en un 30% a su peso normal ideal, por el hecho de volver a su peso normal vivirá casi un año más adicional. Y si hace lo mismo, pero partiendo de un sobrepeso superior al 30%, la mejora de expectativas de vida casi llega a los dos años.

Si puede conseguirlo, baje su ingesta calórica en un buen porcentaje (igual o superior al 10%). Puede hacerlo quemando las calorías equivalentes con ejercicio, pero si no es posible, basta con restringir la ingesta alimenticia. Muchos investigadores piensan que son extrapolables resultados obtenidos con animales de modo que una dieta

hipocalórica se podría traducir en un incremento de hasta el 20% en las expectativas de vida.

Si Ud. es adicto a las hamburguesas vaya pensando en cambiar de hábitos alimenticios. La alimentación ideal posee un alto contenido en fibras y en ella las proteínas representan un 15% de la ingesta energética, los hidratos de carbono un 60% y las grasas menos del 30%. En un estudio realizado sobre más de 3.000 personas se llegó a la conclusión de aquellos individuos cuyos hábitos alimenticios se acercaban más a los teóricos recomendados, en un periodo de 20 años, tuvieron una mortalidad un 13% inferior a la de los individuos con los peores hábitos alimenticios.

Siguiendo con las hamburguesas y la carne. Según el Dr. Somer la sustitución de buena parte de la carne presente en nuestras comidas por legumbres y vegetales puede incrementar la expectativa de vida hasta en un 13%. La recomendación consiste en limitar la carne a una cantidad de unos 100 gramos y a dos o tres veces por semana.

GRASAS Y COLESTEROL. Hay que ser moderado en todo, incluso con el chocolate. Una investigación realizada en Harvard sobre cerca de 8.000 estudiantes demostró que los jóvenes que nunca comían chocolate poseían una expectativa de vida un año inferior. Pero la cantidad recomendable es la de tan sólo de una a tres barritas al mes. Si el consumo se incrementa hasta alcanzar o superar las tres barritas a la semana, entonces la situación cambia drásticamente: el riesgo de muerte temprana se incrementa en un importante 30%. El relativo papel beneficioso del chocolate se debe a su contenido en sustancias fenólicas antioxidantes que ayudan a evitar el depósito de grasas en las arterias.

Tiene una gran importancia el control de la colesterolemia (mediante fármacos, ejercicio o dieta). Con un colesterol moderadamente alto (hasta 239 mg/L) sólo se ganan unos seis meses adicionales de vida. Pero si su cifra actual supera los 300 y consigue rebajarla hasta los 200, estadísticamente Ud. habrá ganado 4 años adicionales de vida.

Como una última recomendación alimenticia, una relacionada con la bebida. Desde 1993 los investigadores llegaron a conclusión que el beber moderadamente, unas dos copas diarias, podría aumentar las expectativas de vida en un 3%, es decir, entre 2 y 3 años. Más recientemente numerosas investigaciones han confirmado estos datos y, concretamente, científicos de Harvard han concluido que los varones que ingerían de 2 a 6 bebidas a la semana mostraban del 21 al 28% menor riesgo de muertes debidas a todas las causas que los varones totalmente abstemios.

En un próximo artículo abordaremos el resto de investigaciones más relacionadas con otro tipo de actividades físicas y mentales, no relacionadas con la alimentación, pero que también han demostrado poseer una influencia notable sobre la longevidad.

CORAZÓN

En los Estados Unidos se ha realizado una investigación que se ha hecho pública con motivo de la 72 Reunión de la Asociación Americana de Cardiología. La investigación se ha centrado en el estudio de los corazones, a las pocas semanas del trasplante, procedentes de donantes usualmente fallecidos por accidente. 75 corazones se habían obtenido de adolescentes entre 12 y 19 años y 66 de jóvenes entre 20 y 30 años. Sorprendentemente se han encontrado muestras inequívocas de la preexistencia de arteriosclerosis incluso en algunos de los donantes más jóvenes

ALIMENTACIÓN Y SALUD

Se sospecha que ciertos aditivos y componentes alimentarios, así como restos de pesticidas tienen un efecto estrogénico, es decir, se comportan como hormonas sexuales femeninas, con efectos cuya magnitud se desconoce. Uno de los problemas es que hasta ahora no existían métodos cómodos para realizar su análisis. En la revista Nature Biotechnology del presente mes se presenta un método inmunocolorimétrico enzimático sencillo y fiable que permitirá realizar los adecuados controles en los alimentos que consumimos.

ESTATINAS

Se acaba de descubrir, y lo ha publicado la revista Science, que los fármacos basados en las estatinas, ampliamente utilizados para bajar los niveles de colesterol en las personas hipercolesterolémicas, también poseen una gran capacidad para contrarrestar la osteoporosis cuando aún no está en grado muy avanzada, fomentando la construcción de nuevo material óseo en los lugares en los que se ha producido el deterioro. También parece que poseen el efecto no sólo de reparar sino de prevenir el deterioro óseo producido por la osteoporosis.

48. LOS RATONES CAPRICHOSOS

Los progresos de la Biología Molecular y del proyecto genoma están posibilitando no sólo el descubrimiento diario de nuevos genes sino – y esto es lo más importante- el conocimiento del papel fisiológico de muchos de esos genes. Para conseguirlo una de las herramientas que poseen los científicos es la utilización de los ratones “knock-out” o ratones noqueados.

En esencia, se trata de tener disponibles cepas de ratones que carezcan de un determinado gen individual (ese gen está ausente, “noqueado”) y someter a los animales a tests de laboratorio para comparar los resultados con los obtenidos con ratones del mismo tipo de cepa, pero normales, dotados del gen en cuestión. Lógicamente, a igualdad de otros factores intervinientes, la diferencia de comportamiento observada entre ambos tipos de ratones sería achacable al gen noqueado.

COMPORTAMIENTO. La Biología molecular del cerebro es una de las ramas científicas actuales que presenta más interés y, concretamente, en la genética del comportamiento, es muy usual la utilización de ratones noqueados. De este modo, en los últimos años se han venido publicando resultados de múltiples investigaciones relacionando genes concretos con un determinado tipo de comportamiento: ansiedad, agresividad, atracción por el alcohol, etcétera. Sin embargo, en muchas ocasiones está ocurriendo algo frustrante: cuando un grupo de investigadores establece una de estas relaciones, el estudio siguiente, procedente de otro grupo investigador, muestra resultados diferentes o, incluso contrarios.

¿Qué sucede, pues?. Para intentar, dentro de lo posible, profundizar en el problema, tres grupos diferentes de investigadores se propusieron realizar en tres Centros diferentes una misma investigación sobre genes y comportamiento para comparar los resultados obtenidos. Entre los parámetros investigados se encontraba un importante hallazgo que uno de los grupos había hecho con anterioridad: que el gen que codifica para el receptor del neurotransmisor serotonina estaba íntimamente relacionado con los niveles de ansiedad mostrados por los ratones. Los tres importantes laboratorios participantes pertenecían a la Universidad de Salud Pública de Oregón, en Portland, (USA), a la Universidad de Alberta, en Edmonton (Canadá) y a la Universidad del Estado de Nueva York, en Albany (USA). La investigación dio comienzo el mismo día (20 de abril de 1998) y a la misma hora (8h 30 minutos) y se usaron ratones de idénticas 8 cepas de procedencia, un total para de cada grupo 128 ratones de 77 días de edad. Se procuró que todas las condiciones de los tres laboratorios (alternancia luz / oscuridad, tipo e incluso marca de la comida de los ratones, etcétera) fuesen totalmente análogos.

ANSIEDAD. Para evaluar la situación de ansiedad de los ratones se utilizó un test clásico en ese tipo de estudios. Se trata de situar a los ratones en el centro de una cruz con cuatro brazos de plástico de igual longitud que está suspendida a un metro del suelo. Dos de los brazos opuestos son lisos, están abiertos. Los otros dos brazos poseen unos laterales altos de plástico transparente que impiden que el animal pueda salirse o caerse del brazo. En la experiencia, para cada ratón individual, se cronometra el tiempo que pasa

en cada uno de los cuatro brazos del artilugio. Los animales que eligen un mayor tiempo en la seguridad de los brazos cerrados se consideran que son los que muestran un mayor grado de ansiedad. Aquellos ratones que se aventuran preferentemente por los brazos sin protección lateral, observando su entorno libremente, son los menos inhibidos y menos ansiosos.

¿Cuáles fueron los resultados?. Variables totalmente, según el lugar de la experimentación. Comparando ratones noqueados o no noqueados respecto al gen del receptor de la serotonina, la ausencia del gen se correlacionó, en Pórtland, con menos ansiedad. En Albany con un aumento de la ansiedad. Y en Edmonton no se encontraron variaciones en la ansiedad. Además, globalmente, los niveles de ansiedad de las 8 cepas de ratones estudiadas siempre fueron menores en Edmonton, que en los otros dos laboratorios. E insistiendo aún más en la no-reproducibilidad de los resultados hay que recordar que en 1996 el equipo de Pórtland, dirigido por el prestigioso Dr. John Crabbe, había publicado un muy comentado artículo en la revista Nature Genetics en el que se establecía que los ratones noqueados para el gen del receptor de serotonina sentían una mayor atracción por el alcohol. Posteriormente, los mismos investigadores habían confirmado esos resultados hasta cuatro veces. Sin embargo, en la investigación triple que estamos comentando en ninguno de los tres lugares, incluyendo el de Portland, se reprodujeron esos resultados.

RESPUESTAS. Inmediatamente surgen muchas interrogantes sobre la validez de este tipo de investigaciones. Los hechos biológicos son siempre muy complejos y aun tendríamos que tener en cuenta que lo que le sucede al ratón no tiene por qué ser automáticamente extrapolable al hombre. Pero aunque no se puedan dar respuestas totalmente satisfactorias sobre el problema que se plantea sobre la validez de estos resultados sobre la función fisiológica de ciertos genes, lo que sí se pueden hacer son algunas consideraciones. La primera es la de la prudencia con la que hay que moverse en estos campos y la de la necesidad de una formación crítica por parte de los investigadores así como la de procurar evaluar aspectos como la condición sanitaria o la estabilidad genética a lo largo del tiempo, de los ratones utilizados, así como la dependencia condicional del entorno del laboratorio. Por ejemplo, una determinada cepa de ratones suele presentar un ensanchamiento en los ventrículos cerebrales. Pero si esos mismos ratones se trasladan a un laboratorio como el Instituto francés de Transgenosis, en Orleáns, que está totalmente exento de patógenos, al cabo de cierto tiempo los ratones ya no muestran ese ensanchamiento ventricular.

Una última consideración atañe al propio concepto de ratones noqueados. Usualmente existen interacciones entre un gen mutado y el resto del genotipo. Los ratones noqueados, producidos mediante mutaciones inducidas, suelen obtenerse a partir de una población de animales que no genéticamente homogéneos entre sí. Por ello, dos animales que posean una misma mutación genética, con un mismo gen noqueado, sin embargo, son genéticamente diferentes. Para conseguir la homogeneidad genética ideal para abordar este tipo de investigaciones se necesitarían realizar previamente muchos cruces para homogeneizar el “trasfondo genético”, aunque en el futuro la solución puede estar en la consecución de suficientes animales clónicos noqueados.

CROMOSOMA 22

Con generosidad, el Proyecto Genoma, va alcanzando sus objetivos. Ya se encuentran en los bancos de datos genéticos las informaciones correspondientes a más de la tercera parte de todos nuestros genes. Y, el pasado miércoles, en Washington, en una rueda de prensa conjunta de la revista Nature y del National Genome Research Institute, se anunciaba la secuenciación total del primer cromosoma humano, el cromosoma 22, con la colaboración internacional de un buen número de científicos. Se trata de un punto de partida más que de un punto de llegada, ya que ello permitirá en el futuro poder abordar el problema de la funcionalidad y la regulación de los genes correspondientes.

SEXO Y DEPORTE

Según publica la revista New Scientist, Emmanuele Jannini de la Universidad de Alquila, en Italia, ha investigado la relación entre los niveles de testosterona y la actividad sexual, encontrando que un incremento de ésta lleva consigo un ascenso de los niveles de la hormona, hormona que, a su vez, está relacionada con una mayor actividad en el comportamiento. Por ello los investigadores creen que para los deportistas no existe una respuesta universal a la pregunta de ¿sexo antes la competición?. Pero si esa competición lleva consigo una necesidad de un comportamiento más dinámico, la respuesta concreta en estos casos debería ser afirmativa

ALIMENTACIÓN Y SALUD

La nueva moda se llama alimentos funcionales. Crecen a un ritmo del 10 % anual y ya suponen el 2% del mercado global, unos 15 mil millones de dólares. Su futuro será importantísimo. Se trata de alimentos modificados o con aditivos que mejoren sus beneficios propios característicos. Algunos ejemplos de éxito, en Estados Unidos: sopas con extractos de *equinacea*, para proteger contra resfriados; huevos con omega-3, bebidas con ginseng; todo tipo de preparados con proteínas de soja para rebajar el colesterol y las grasas saturadas; margarinas anticolesterol, con ésteres de estanol (Benecol), etcétera.

49. CÓMO VIVIR MÁS

En una colaboración anterior (Fuentes de Juventud) repasamos los resultados de una amplia serie de investigaciones relativas a los efectos saludables que ejercen ciertos hábitos saludables alimenticios sobre la longevidad. Tal como prometíamos entonces, hoy nos ocuparemos de otras investigaciones y estudios realizados con la misma finalidad, pero relacionados con otros diferentes apartados que podríamos dividir en: 1) cuidado de la salud; 2) actitudes vitales y 3) evitación de riesgos.

Nuevamente es oportuno insistir que se trata de serios estudios que analizan, en cada caso, un elemento único y que, de ningún modo, los efectos observados serían acumulativos. Por otra parte, en ocasiones es muy difícil distinguir entre causas y efectos. Por ejemplo, una cierta predisposición genética puede facilitar que una persona sea más curiosa o que conduzca con más precaución, por lo que si estos comportamientos se asocian a una mayor longevidad, la causa última puede ser no la conductual, sino la genética.

CUIDADOS. No es bueno, ni siquiera para lograr una mayor longevidad, el vivir obsesionado con las enfermedades, pero unas ciertas prácticas preventivas al respecto son esenciales. Por ejemplo, a partir de los 50 años, es recomendable un análisis anual de sangre oculta en las heces, así como un examen rectal cada cinco años. Estas prácticas supondrían un incremento medio de dos o tres años en la longevidad, el mismo aumento que está ligado a un adecuado tratamiento de los dolores de estómago, según el **American Journal of Enterology**, sobre todo en el caso de las úlceras de estómago, controlando el problema con bloqueantes de la acidez y eliminando las bacterias *H. pylori* con los oportunos tratamientos con antibióticos.

Algo parecido sucede con el control de la presión arterial diastólica (el valor inferior). Si se parte de una cifra de 90-94 la reducción hasta 88 supone un aumento medio de vida de 13 meses. Y el aumento de longevidad alcanza los 5,3 años si el valor de partida fuese superior a los 105 mm de Hg. Respecto a los fumadores es bien claro que además de fumarse el cigarrillo, simultáneamente se están fumando una parte de su vida. Un fumador de 35 años perderá unos cinco años de ese preciado don que es la vida. Pero si, además, es un fumador inquieto que no deja de moverse durante esa actividad, ello le supondrá otro año perdido adicional, por término medio.

ACTIVIDADES. Anteriormente nos referíamos al cuidado que hay que tener para asignar a un determinado factor la causa de unos resultados observados. Pero, en todo caso, las cifras están ahí y han sido contrastadas científicamente. Repasemos algunos ejemplos significativos. Es necesario tener amigos; la sociabilidad es positiva para vivir más: las personas con buenas relaciones sociales y amistosas suelen vivir 4,5 años más que las más pobremente relacionadas. Dentro de este mismo apartado podría incluirse un estudio de que las personas que participan, al menos una vez semanalmente, en una ceremonia religiosa, consiguen una prima positiva de unos siete años de vida. Pero la actividad no sólo debe ser social sino también física y para confirmarlo se puede citar un reciente

estudio realizado sobre más de 18.000 hombres que ha demostrado que aquellos que realizaban una actividad física aerobia equivalente, como mínimo, a recorrer 3,5 Km en 20 minutos, viven 8,7 años más que los totalmente sedentarios. Aunque no hay que pasarse, ya que los deportes de fuerte intensidad consiguen el efecto contrario

Otra actividad saludable puede ser la cambiar los pañales a un bebé o la de comprarse un perro. En otras palabras tener alguien o algo que apreciar y de que preocuparse. Es bien sabido que muchos mamíferos machos viven menos que las hembras, pero es esclarecedor al respecto que existen primates machos que no suelen ocuparse de su descendencia, como son los chimpancés y orangutanes, y su vida suele ser inferior en un 30% a las de las correspondientes hembras. Sin embargo, ciertos machos simios como los conocidos como monos lechuza participan muy activamente en el cuidado de sus descendientes y su longevidad es comparable o superior a la de las hembras, como han señalado algunos biólogos del Instituto Tecnológico de California. Y si es Ud. varón y no tiene hijos ni nietos pequeños, le cabe el recurso de sacar diariamente su perro a pasear. Investigadores del Instituto Cooper, de Estados Unidos, han calculado que tales paseos, de 30 minutos, cinco veces a la semana, pueden incrementar las expectativas de vida hasta en cinco años.

¿Y qué decir respecto a la actividad, o más bien, la actitud mental?. Que constituye un factor pronóstico primordial. Por ejemplo, el que las personas mayores mantengan un alto sentido de la curiosidad, hace incrementar su supervivencia, en un periodo de cinco años, un 30%, respecto a las personas controles no curiosas, desmotivadas. Ello es congruente con el hecho de que los profesionales cualificados suelen vivir 2,6 años más que las personas sin calificación laboral. Por otra parte, un neuropsicólogo escocés ha estudiado a más de 1000 personas algo excéntricas, con comportamientos liberados de las ligaduras convencionales, encontrando que su longevidad suele superar en 10 años a la de las personas más atadas a tales condicionamientos. Más aún, una investigación realizada en la Universidad de Michigan ha puesto de manifiesto que las personas que suelen considerar sus fallos de un modo catastrófico tienen un mayor riesgo de muerte y viven menos que las personas capaces de contemplar sus fallos de un modo más positivo.

Para completar este apartado un hallazgo muy interesante sobre la relación entre actividad sexual y enfermedades cardíacas. Tras estudiar durante un largo periodo de tiempo la actividad sexual y la mortalidad en un grupo de 918 varones los científicos concluyeron que aquellos que practicaban el sexo con más frecuencia disminuyeron en un 50% su riesgo de morir como consecuencia de una enfermedad cardíaca.

RIESGOS. Finalizaremos con unas breves recomendaciones tendentes a evitar riesgos innecesarios. Entre ellos los derivados de los accidentes caseros: quemaduras, caídas desde los peldaños de una escalera, manejo inadecuado de aparatos eléctricos, etcétera. Combinados, todos ellos suponen una reducción media de tres meses de nuestras vidas.

Si puede hacerlo, aunque sea con sacrificio, cómprese un coche mayor y más seguro. Unos investigadores de la Universidad de Pittsburg han evaluado en siete meses el tiempo medio de pérdida de expectativa de vida que supone un accidente de coche, pero lo significativo es que si está asociado a un coche pequeño la cifra es de 10 meses, mientras que en un coche mayor y seguro suele ser sólo de cinco meses. Otro consejo: reduzca su factura telefónica. Al menos la ocasionada por el teléfono móvil desde el interior de un coche, ya que, como ha calculado el Dr. Redelmeier, de la Universidad de Toronto, un minuto de conversación con teléfono móvil del conductor de un coche supone,

de acuerdo con la accidentalidad asociada, una reducción de 45 segundos en sus expectativas de vida.

Y una última consideración: con cada cumpleaños transcurrido se incrementa la expectativa de vida. Un varón que hoy tenga 50 años, cuando nació poseía una expectativa de vida de 66 años. El hecho de haber sobrevivido 50 años hace que esa expectativa se haya incrementado un 17%, con lo que su actual expectativa de vida es de 77 años. Por tanto, cada año de vida vivido ayuda a vivir más.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

El abuso de antibióticos en medicina veterinaria puede producir complicaciones en la salud humana, aparte de las más conocidas previamente, como las originadas por salmonella. Recientemente se ha dado la voz de alarma en Estados Unidos respecto al uso excesivo de antibióticos del tipo fluoroquinolonas en las granjas avícolas, ya que ello ha facilitado la aparición de bacterias campylobacter resistentes, presentes en los pollos de los supermercados. En los consumidores humanos ello puede originar complicaciones en forma de diarreas y otras.

50. COMPETICIÓN MORTAL

¿Quién será el ganador de esta competición mortal?. Por una parte están las bacterias y microorganismos que para multiplicarse y sobrevivir han de invadir y, a menudo, matar al organismo infectado como es el del propio hombre. Para ello mutan y desarrollan constantemente nuevos mecanismos de resistencia hacia los antibióticos. En el lado opuesto se encuentra los hombres que, con el concurso de la Ciencia, buscan nuevos procedimientos que sean efectivos para combatir a las bacterias y microorganismos resultantes.

Se trata de una batalla muy seria y difícil tal como reconocen los máximos organismos internacionales encabezados por la Organización Mundial de la Salud. A tal fin, se multiplican los contactos entre los investigadores de todo el mundo y la convocatoria de reuniones especiales por parte de los Ministros de Sanidad de los diferentes países.

EL PROBLEMA. En un editorial de la prestigiosa revista **British Medical Journal** recientemente se recogía la idea de la necesidad de *“establecer las estrategias para evitar y controlar la emergencia y difusión de microorganismos resistentes a los antibióticos antimicrobianos...ya que la resistencia a los antibióticos constituye una gran amenaza a la salud pública que debe ser reconocida con mayor intensidad que lo ha sido hasta ahora”*. Desde que hace unos años en que, en estas mismas páginas, nos ocupamos del tema, la situación global mundial al respecto no ha mejorado y no han cesado de desarrollarse nuevas formas de bacterias resistentes. Las bacterias han desarrollado mecanismos muy sofisticados de adaptación e intercambio de su material genético

La causa final del fenómeno se debe al uso exagerado de los antibióticos. Hasta hace unos años esa utilización básicamente se realizaba por los humanos, tanto en hospitales como externamente. Pero en los últimos años se ha disparado su consumo veterinario (con aún menores controles que en los humanos), con fines profilácticos o de promoción del crecimiento. No podemos ignorar que en muchas partes del mundo existen prácticas usuales como las de pulverizar con antibióticos los frutos de los árboles o usar grandes cantidades de antimicrobianos en las granjas de acuicultura, aves, cerdos, vacuno, etcétera.

EUROPA. La situación actual es la siguiente. Un 50% del consumo actual de antibióticos es para uso humano y el otro 50% es con utilidad agrícola-veterinaria. Sólo un 20% de los usados por los humanos se hace bajo control hospitalario. Y sólo un 20% de los antibióticos consumidos en cultivos y animales lo es con una finalidad terapéutica, mientras que el restante 80% busca finalidades profilácticas de un mayor crecimiento o promoción. En cualquier caso, se estima que casi la mitad del consumo humano de antibióticos es innecesario, mientras que sería muy cuestionable el uso de la mayor parte de los antibióticos destinados al mundo animal.

En lo que más directamente nos concierne, según una nota editorial de Eurosurveillance, la situación en Europa es bastante deficiente y la Unión Europea está intentando potenciar y armonizar los diferentes sistemas de monitorización de la resistencia antimicrobiana en humanos y animales. Existen actuaciones globales al respecto en Bélgica, Dinamarca, Inglaterra y Gales, mientras que en Finlandia y Holanda se controla la resistencia en humanos y ganado, pero no sistemáticamente en alimentos u otros animales. Francia cuenta con un centro nacional dedicado a la resistencia de antibióticos en humanos así como una red de otros centros más especializados. En Irlanda, Portugal y otros países sólo hay actuaciones concretas pero se carece de un programa nacional al respecto. En España, el Centro Nacional de Microbiología sólo dispone de una información limitada sobre la resistencia antimicrobiana de cepas aisladas de humanos y muy rara vez de animales y/o alimentos. Tampoco existe un control sistemático sobre la propagación de bacterias resistentes y genes de resistencia desde animales a los humanos.

La OMS ha auspiciado diversas actuaciones para combatir el maluso de las sustancias antimicrobianas en la agricultura y en veterinaria, reconociendo que aún no somos realmente conscientes de la magnitud del impacto médico que ello comporta sobre la salud pública. El principal de esos malos usos es el de su aplicación en dosis subterapéuticas como promotores del crecimiento, que estimulan la utilización del potencial genético para un mayor y rápido crecimiento de aves y cerdos, mejorando los rendimientos cárnicos y reduciendo la cantidad de desechos producidos en las granjas. Pero las consecuencias adversas son muy importantes: a) aumento de la prevalencia de especies resistentes de bacteria que se pueden transferir a los humanos por el consumo directo o a través de la utilización de agua y alimentos contaminados; b) transferencia de los genes de resistencia desde las bacterias animales a otras bacterias humanas; c) aumento de la incidencia de las infecciones humanas producidas por los patógenos resistentes; d) favorecer un mayor número de fracasos terapéuticos en el combate contra las infecciones humanas y de animales.

VIRESIST. Para el médico que se encuentra en una zona determinada los problemas prácticos que plantea el fenómeno de la resistencia bacteriana a los antibióticos son bastantes complejos, debido a los numerosos factores que intervienen así como al carácter cambiante temporal de los mismos. Los científicos abordan todas esas cuestiones desde muy diversos puntos de vista. En nuestro ámbito regional vale la pena señalar que un grupo de médicos del Hospital Vega Baja del Segura de Orihuela, bajo la dirección del Dr. José María López Lozano, en colaboración con otros centros nacionales y extranjeros, han obtenido, en su proyecto Viresist, algunos resultados interesantes con un nuevo enfoque del problema. Para ello, se basan en que en cada lugar específico, se pueden estudiar las sucesiones ordenadas en el tiempo de los porcentajes de las diversas cepas resistentes a los distintos antimicrobianos y los resultados constituyen series que pueden ser analizadas y modelizadas mediante técnicas adecuadas como la ARIMA (AutoRegressive-Integrated Moving Average), que han venido siendo utilizados, desde 1976, en parcelas del conocimiento tan diversas como Econometría, Meteorología, Ingeniería, etc, ya que permiten captar los componentes esenciales de las series (tendencia, estacionalidad e irregularidades). En el campo de las Ciencias de la Salud su principal aplicación ha sido, hasta ahora, en las investigaciones epidemiológicas al permitir el análisis de la influencia ejercida por otros factores. Esto es especialmente importante en el caso de las poblaciones bacterianas que cambian con la zona geográfica, con el transcurso del tiempo, con las variadas estrategias del uso de antimicrobianos (a su vez dependiente del tiempo). Y lo más práctico sería la característica de permitir la elaboración de predicciones, que puedan ayudar a la terapia

empírica, adaptándola a la realidad local, basándose en las predicciones calculadas de resistencias para cada caso particular y para momento.

El mencionado es sólo un ejemplo de atacar las consecuencias del problema. Pero es urgente que los organismos internacionales dicten normas aplicables rigurosamente por los distintos países a fin de que el uso de los antimicrobianos no termine siendo, por sus consecuencias, un combate perdido por el hombre y ganado por las bacterias.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

En la revista Lancet recientemente se ha publicado una investigación que demuestra que la ingesta diaria de un suplemento de 500 mg de vitamina C en los pacientes hipertensos (más de 90 mm de Hg en su presión diastólica), puede ayudar eficazmente a reducir su presión arterial aproximadamente en un 9%, es decir, que se pasan de medidas como 155-87 a otras como 142-79. por otra parte, la ingesta de la vitamina C no tuvo efectos significativos sobre las personas que poseían tensiones normales de partida.

SUPERASPIRINAS

Las llamadas "superaspirinas" son una nueva forma de fármacos de las que nos hemos ocupado en ocasiones anteriores, que poseen las acciones beneficiosas de la aspirina, y no las negativas. Por otra parte, en los diabéticos suelen darse complicaciones cardíacas que obligan a ser sometidos a angioplastias arteriales en las se les implantan "stents", unos pequeños cilindros metálicos que evitan la obstrucción arterial. En la primera investigación publicada sobre ello se acaba de demostrar que la administración de las "superaspirinas" reduce sensiblemente las complicaciones y los riesgos asociados a esas intervenciones, según se publica en el último número de la revista Circulation.

51. UNAS CÉLULAS MARAVILLOSAS

“La juventud anuncia al hombre, como la mañana anuncia al día”. Así escribía, en 1671, ya ciego, John Milton, posiblemente el mayor poeta inglés, cuando publicó su “Paraíso recuperado”, continuación del “Paraíso perdido”. Y es que, en cualquier proceso, las etapas iniciales están cuajadas de potencialidad, de flexibilidad respecto a los desarrollos futuros que pueden ser muy diversos. Normalmente la versatilidad, la flexibilidad y la adaptabilidad están reñidas con la especialización.

Un niño puede convertirse de mayor en un especialista de las carreras de Fórmula 1, o en un virtuoso violinista, mientras que es muy difícil que el excelso violinista, en su madurez, se transforme en un deportista de élite o que éste se convierta en un gran músico. En la vida celular sucede lo mismo, pero los científicos están descubriendo cómo controlar y diseñar a conveniencia estos procesos de potencialidad y especialización. La importancia de las consecuencias previsibles que se derivarán de estos nuevos conocimientos ha hecho que se consideren como el mayor logro científico del año 1999 y, desde luego, como uno de los más importantes en toda la historia de la Ciencia. Así lo ha reconocido la revista **Science** y, con ella, prácticamente, toda la comunidad científica internacional.

Nuestra existencia depende de lo perfectamente que ejecuten sus respectivas tareas nuestras células maduras tan diferentemente especializadas como son, por ejemplo, las neuronas, las cardíacas, las óseas, o las hepáticas. Tal especialización les impide que, de un modo normal, unas puedan convertirse en las otras. Sin embargo, no siempre ha sido así. Todos sabemos que cada mamífero procede de una joven célula única embrionaria inicial, pluripotencial. Durante el desarrollo embrionario, con nula o mínima especialización, se mantiene la potencialidad, de modo que es posible, incluso, separar en el laboratorio una o unas pocas células del embrión y obtener nuevos embriones totalmente semejantes al inicial. Si esos embriones son implantados pueden producir individuos clónicos. Durante el desarrollo fetal conforme se incrementa la especialización de cada célula, paulatinamente disminuye su potencialidad, su capacidad de transformarse en células de uno u otro órgano o tejido.

CÉLULAS PRECURSORAS. Desde hace tiempo se sabía que los humanos adultos seguimos teniendo algunas células poco diferenciadas, de muy alta potencialidad o totalmente pluripotenciales. Se les denomina de modo diverso: células madre, células tronco, células progenitoras, células precursoras, etcétera. Estas células, por sí solas, no son como las embrionarias, no pueden originar un ser vivo. Pero al no contar aún con identidad propia, pueden madurar de muy diferentes modos y dar lugar a células especializadas muy diferentes. Todos sabemos que ello es lo que se aprovecha, desde hace años, en los trasplantes de médula ósea, ya que las células precursoras trasplantadas pueden convertirse, entre otras, en las diferentes clases de células sanguíneas que sustituyen a las defectuosas del enfermo. Además, las células precursoras conservan la capacidad de seguir produciendo nuevas generaciones de células precursoras.

Hace más de veinte años que se obtuvieron células precursoras de embriones de ratón, lo cual ha sido muy útil para conseguir importantes y diferentes avances en la Biología Molecular (animales transgénicos, ratones “noqueados”, etcétera). Sin embargo, no se había conseguido cultivar las células precursoras en el laboratorio.

ÉXITOS. Hace poco más de un año, a partir de óvulos humanos fecundados, sobrantes en las clínicas de reproducción *in vitro*, y de tejido fetal de abortos, dos grupos investigadores diferentes obtuvieron en el laboratorio los primeros cultivos de células progenitoras embrionarias humanas, a partir de los cuales pudieron desarrollar hasta cinco líneas celulares diferentes, capaces de reproducirse continuamente. Este tipo de células progenitoras, aún poco diferenciadas, inyectadas en animales transgénicos inmunodeprimidos se ha comprobado que poseen capacidad de regenerar, en cada caso, tejidos tan diferentes como óseo, muscular, neuronal, intestinal o cartílago. Dejando aparte los aspectos éticos, todo ello sirvió de acicate para profundizar en la investigación sobre células progenitoras obtenibles de adultos.

En este campo las posibilidades que se están abriendo son impresionantes. Vamos a resumir algunos de los logros más notables del último año: a) en enero pasado, científicos americanos e italianos, comprobaron que células progenitoras obtenidas del cerebro de ratones podían ser pasadas a la sangre y a la médula ósea donde se convertían en células sanguíneas maduras (en los términos comentados anteriormente es como si el violinista, en su fase de estudiante, de pronto se hubiese transformado en el experto corredor de la Fórmula 1); b) posteriormente, se han multiplicado muchos ejemplos de la misma índole, partiendo de células precursoras musculares, maduras hasta células sanguíneas. O de células de médula ósea de ratas, transformadas en células hepáticas. Aún más interesante es que en Pensilvania los científicos consiguieron que células de médula ósea de ratones, inyectadas en los cerebros de ratones recién nacidos sirvieran para producir nuevas neuronas; c) inmediatamente se han desarrollado algunas aplicaciones terapéuticas que, al menos en animales, parecen muy prometedoras. A algunos ratones modelo de esclerosis múltiple se les inyectaron en el cerebro células precursoras neuronales procedentes de ratones sanos y algunos síntomas de los ratones enfermos se aliviaron. Otra aproximación parecida se ha realizado sobre ratones modelo de distrofia molecular de Duchenne, a los que se les suministraron células precursoras óseas y musculares, recuperando su capacidad de producir la proteína distrofina, cuya falta es la causa de la enfermedad. Y, para finalizar con estos ejemplos, en ratones y ratas con diversas afecciones neuronales degenerativas la aplicación de células precursoras procedentes de animales sanos ha conseguido mejorías como una mayor producción de la capa protectora nerviosa de mielina, o la recuperación de movimientos en animales paralizados.

ESPERANZA. Para regenerar órganos y tejidos, cuya única solución actual, en muchos casos, es acudir al trasplante, problemático por la escasez de órganos, lo ideal para evitar problemas inmunológicos sería disponer de células precursoras del propio paciente, con capacidad de diferenciarse hasta células del órgano o tejido dañado. ¿Será esto, alguna vez, posible?. Según los principales expertos el camino para lograrlo puede estar ya en sus comienzos mediante la técnica denominada transferencia nuclear de células somáticas, que ya se ha practicado en animales con otras finalidades como la obtención, por ejemplo de la clónica ovejita Dolly.

Recordemos que el proceso consistiría en fusionar una célula somática del individuo (es decir, una célula que no sea un óvulo o un espermatozoide) con una célula

óvulo a la que previamente se le ha extraído el núcleo. De este modo, la célula híbrida resultante fusionada cuenta con la información genética del paciente. Y las señales moleculares existentes en la célula óvulo enucleada provocan que se inicie el proceso embrionario, con divisiones celulares en las que, al principio, las células son indiferenciadas y totipotenciales. Entonces, estas células embrionarias, antes de que se llegue a la etapa de desarrollo blastocístico, podrían ser utilizadas y cultivadas en el laboratorio, como fuentes de células precursoras utilizables para la reparación o regeneración de los tejidos u órganos del paciente necesitado de ello.

No se trata aún de aplicaciones prácticas reales. Pero si se consideran como una gran esperanza real nacida, fundamentalmente, de los avances científicos conseguidos el pasado año 1999.

ALIMENTACIÓN Y SALUD

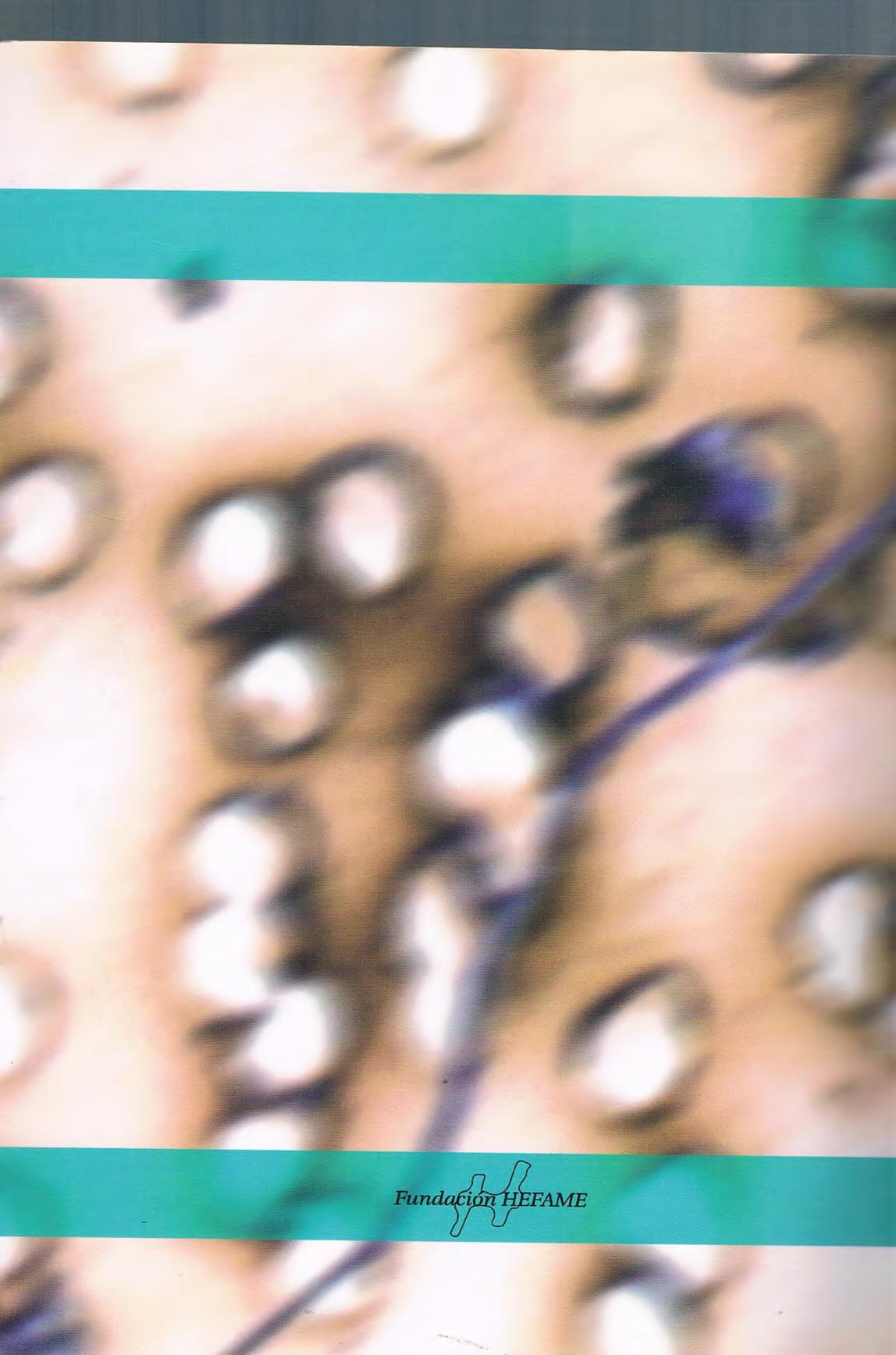
Las enfermedades coronarias poseen unos altos índices de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y, en muchos enfermos, hay que intentar reducir los riesgos de la agregación plaquetaria que facilitan las obstrucciones circulatorias. Las uvas y el vino tinto poseen unos componentes flavonoides polifenólicos que reducen la agregación plaquetaria. En el número de enero de la revista Journal of Nutrition se publica una investigación en la que se comparan los efectos de ingerir diariamente durante una semana unos 6 mililitros (por kilo de peso) de zumo de uva negra, zumo de naranja o zumo de pomelo. El zumo de uva mostró un excelente efecto inhibitor de la agregación plaquetaria, mientras que los efectos de los de naranja o pomelo fueron mínimos.

DIABETES

En el último número de la revista Neurology se publica una extensa investigación en la que se han estudiado durante cierto tiempo la evolución de un gran número de personas afectadas con diabetes de tipo II. Los resultados indican que las complicaciones vasculares asociadas a este tipo de diabetes pueden provocar otras consecuencias indeseadas. Por ejemplo, las personas con diabetes de tipo II poseyeron unas posibilidades de desarrollar demencias que fueron un 9% superiores a las de los controles. Lo mismo es aplicable respecto a la enfermedad de Alzheimer.

BIOTECNOLOGÍA

¿Se podrá sustituir algún día el teñido del cabello para disimular las canas por una intervención de terapia génica?. Parece lejano ese día, pero en el número de enero de 2000 la revista Nature Biotechnology se publica una investigación interesante al respecto. Se ha realizado sobre cultivos celulares procedentes de ratones albinos, cuyo albinismo se debía a un fallo en el gen codificador de la enzima tirosinasa. Mediante la introducción en el cultivo de un corrector de la secuencia errónea se pudo reparar el defecto y las células se transformaron desde la forma albina hasta la pigmentada.



Fundación HEFAME