

INVESTIGACIÓ AMB EMBRIONS HUMANS A LA UNIVERSITAT

Escrit per:

Francesca Vidal

Departament de Biologia Cel·lular,
de Fisiologia i d'Immunologia
Universitat Autònoma de Barcelona

Encetem la qüestió: a la Unitat de Biologia Cel·lular del Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia de la Universitat Autònoma de Barcelona fem investigació sobre embrions de mamífers i sobre preembrions humans. Per descomptat que no som els únics, som *un* dels diferents grups que al nostre país treballen en aquest àmbit, però hi portem ja uns quants anys i voldria aprofitar aquest escrit per explicar-vos les nostres aventures, desventures, projectes i alguns recels respecte el futur.

El passat llunyà

Els primers contactes entre el nostre grup de treball i els embrions, en concret de ratolí, es van iniciar l'any 1981. Estàvem en els inicis de la fecundació *in vitro* en reproducció assistida humana i els estudis en models animals eren benvinguts.

El nostre grup treballava en biologia de la reproducció des de feia anys, els estudis citogenètics de la infertilitat humana eren dels nostres punts forts, però el salt als estudis d'embrions no va ser fàcil.

Els ànims del nostre cap de grup, l'empenta dels investigadors que van creure en aquell projecte de futur i la

dedicació dels doctorands que tot just començaven les peripècies de les seves tesis incipients van fer possible que ens en sortíssim. De mica en mica, es van aconseguir les primeres fecundacions *in vitro*, el cultiu i desenvolupament dels embrions, la transferència a femelles adoptives i el naixement dels "nostres" primers ratolins; tota una festa a la Unitat! La nostra recerca durant aquest període es va centrar en la valoració dels possibles riscos citogenètics de la fecundació *in vitro*, aspectes ultraestructurals dels gàmetes i embrions,... Tota recerca requereix fons de finançament i no vam nedar en l'abundància, però els nostres projectes van ser ben considerats pels organismes oficials (FIS, CICYT, CIRIT, DGICYT) i la nostra línia d'investigació utilitzant models animals va poder consolidar-se.

Al mateix temps, en els centres de reproducció assistida del nostre país, els resultats començaven a ser molt més que esperançadors (naixement de Victòria-Anna, 1984) i les possibilitats de fer recerca en aquest camp van presentar-se aviat. Els nostres primers projectes de col·laboració amb centres de reproducció assistida amb inquietuds científiques i possibilitats (concepte, que cal tenir molt en compte!) van començar aviat. Nosaltres disposàvem de mètodes d'estudi que podien ser aplicats a la recerca de diversos aspectes relacionats amb les tècniques de reproducció assistida en l'espècie humana, els centres de reproducció tenien el material d'estudi i la llei espanyola sobre Tècniques de Reproducció Humana Assistida (Ley 35/1988) establia i especificava les possibilitats de recerca en preembrions humans. Per raons geogràfiques, inicialment les coses van ser més fàcils amb els col·legues de centres de Barcelona però els estudis multicèntrics, fins i tot amb grups d'altres països, també van ser profitosos. Dels projectes de col·laboració engegats en van derivar publicacions científiques on es presentaven noves dades sobre la ultraestructura i la citogenètica dels gàmetes humans, la caracterització d'anomalies de la fecundació, les característiques cromosòmiques dels embrions anormalment fecundats i altres aspectes relacionats amb les tècniques de reproducció assistida humana.

El passat més recent

De forma paral·lela, la nostra recerca en el model ratolí va continuar. Èrem i som conscients que la recerca "bàsica" és imprescindible per aprofundir en el coneixement però també que els resultats que s'obtenen són el fonament per apropar-nos a l'espècie humana. Així, des de l'any 1989, bona part dels nostres esforços es van orientar cap al desenvolupament de metodologies diagnòstiques susceptibles de ser aplicades en etapes molt inicials del desenvolupament embrionari (etapes prèvies a la implantació). La primera fita va ser la posada

a punt de metodologies per a l'obtenció de biòpsies embrionàries (retirar una cèl·lula, o blastòmer, d'un embrió en l'estadi de sis o vuit cèl·lules) sense comprometre la viabilitat de l'embrió. La segona, la caracterització genètica de la biòpsia obtinguda, que és representativa de la resta de l'embrió. S'ha de reconèixer que els embrions de ratolí són força agraïts de treballar, i al cap d'un temps raonable disposàvem de metodologies eficients per realitzar biòpsies embrionàries i per analitzar algunes de les seves característiques cromosòmiques o gèniques (Giménez et al., 1992; Giménez et al., 1994).

Estàvem endinsant-nos en una línia de recerca que començava a tenir ressò en el nostre àmbit: *el diagnòstic genètic preimplantacional (DGP)*. El DGP va començar a oferir-se a les parelles amb un risc elevat de transmissió d'anomalies genètiques a la seva descendència. La idea d'aconseguir una biòpsia d'un embrió obtingut per fecundació in vitro, analitzar aquesta cèl·lula mentre la resta de l'embrió es manté en cultiu in vitro durant un parell de dies i finalment, a partir dels resultats obtinguts, procedir a transferir els embrions no afectats per l'anomalia analitzada representava una opció molt esperançadora per a les parelles portadores o afectes de patologies genètiques severes. Seguint doncs en la nostra línia de treball, basant-nos en els coneixements adquirits amb el ratolí (els models animals són això, "models"), continuant amb les col·laboracions establertes amb els centres de reproducció assistida i treballant amb preembrions no viables es va posar a punt el DGP per a l'espècie humana.

La llei espanyola (Ley 35/1988) establia que la investigació en preembrions in vitro viables estava autoritzada si es tractava d'una investigació aplicada de caràcter diagnòstic i amb finalitats terapèutiques o preventives. És a dir el DGP quedava contemplat en la legislació vigent i estàvem a punt per aplicar-lo. A mitjans de l'any 1993, en col·laboració amb l'Institut Universitari Dexeus, es van fer els DGPs i l'any 1994 es van presentar els primers nadons (dues bessones precioses) provinents d'embrions als quals se'ls havia aplicat un DGP (Veiga et al, 1994). Aquest naixement va ser el tercer presentat en tot el món i el treball del nostre equip va merèixer l'oportú reconeixement de la comunitat científica internacional.

El present

Ja fa deu anys de tot això. Actualment la nostra unitat és un centre de referència de DGP per a diversos centres de reproducció assistida del país, públics i privats; les biòpsies embrionàries ens arriben de centres de Barcelona i de centres de l'altra punta o de fora de la península; i el treball d'aquests anys ha estat força fructífer (a tall d'exemple: Santaló et al., 1995; Grossmann et al, 1998; Vidal et al.,1998, Santaló et al. 2000). Encara que sigui evident, no està de més remarcar que la col·laboració entre els diferents grups de treball ha de ser estreta i ben coordinada: els centres de reproducció assistida són els responsables dels procediments de fecundació in vitro, les biòpsies embrionàries es realitzen al mateix centre i els embrions als quals se'ls ha practicat la biòpsia es mantenen en cultiu, les biòpsies són trameses a la nostra Unitat per a la seva caracterització genètica i, un cop obtingut el resultat, els embrions diagnosticats com a aptes són transferits. Però la nostra funció com a centre de referència no es limita a fer el diagnòstic si cal, sinó també a col·laborar amb

els centres que volen establir el seu propi programa de DGP i a desenvolupar noves metodologies i estratègies diagnòstiques perquè aquestes tècniques puguin seguir avançant.

Un punt important: des de l'any 1995 la nostra línia de recerca en diagnòstic genètic preimplantacional en l'espècie humana ha gaudit de finançament per part d'organismes oficials (FIS 95/1773."Optimización de las técnicas de caracterización genética en el diagnóstico preimplantacional humano"; CICYT-SAF98/0134 "Desarrollo de nuevos métodos de análisis genético en el diagnóstico preimplantacional humano"; CICYT-SAF2001/2034 "Avances en el diagnóstico genético preimplantacional y su aplicación clínica).

El futur

Al llarg d'aquests anys, són nombroses les parelles que han pogut beneficiar-se del DGP, però encara són força les malalties genètiques que no poden ser diagnosticades mitjançant DGP i progressivament emergeixen noves indicacions o aplicacions per al DGP que ni tan sols s'havien contemplat en els seus inicis. Ací està la nostra feina: la recerca.

La llei espanyola de 1988 contemplava aquesta recerca, però la nova llei publicada a finals de l'any passat (Ley 45/2003) modifica alguns aspectes de la llei anterior i presenta un munt de dubtes. Per una banda, la limitació quant a la fecundació de només tres oòcits pot condicionar el futur de la recerca (i del DGP en particular), i tot i que s'estableix que hi haurà excepcions en funció de la patologia dels progenitors, aquestes patologies encara no han estat especificades. Per altra banda, obre la possibilitat de fer recerca amb les estructures biològiques derivades dels embrions que han estat congelats amb anterioritat a l'entrada en vigor de la llei, dins dels límits previstos en aquesta mateixa llei. De fet, s'esmenta que la recerca amb aquest material biològic "haurà de servir per a objectius d'investigació de particular importància, com el progrés de la investigació fonamental o la millora dels coneixements mèdics per a la posada al dia de nous mètodes diagnòstics, preventius o terapèutics aplicables a l'home". Es plantegen, però, un seguit d'interrogants: quan es podrà començar? De quin material es disposarà en realitat? A quins centres es podrà fer aquesta recerca? Cap a quins objectius s'adreçarà la recerca? Es tindran en compte els grups que porten anys investigant amb preembrions humans? Caldrà veure com s'orienten i es tracten aquests aspectes i què ens porta el futur.

Sóc conscient que he centrat el tema de la investigació en preembrions humans al nostre àmbit de recerca, però és el que més conec. També sóc conscient que una de les paraules que més es repeteix en aquest text és *col·laboració* però no puc imaginar la investigació, i encara menys la que hem tractat, sense la participació de grups multicèntrics i multidisciplinars. També he insistit en el *finançament*; és prou evident que tota recerca requereix de fons econòmics i del suport dels organismes oficials. Finalment, i no per ser precisament poc important, no podem oblidar que hi ha una legislació que estableix les possibilitats de recerca sobre preembrions humans.

En resum, crec que les nostres "aventures científiques" d'aquests

anys han estat positives i profitoses: la recerca sobre preembrions humans, basada en el treball previ desenvolupat en models animals, feta en una universitat pública, gràcies a l'estreta col·laboració amb diversos grups i centres (públics i privats), finançada per fons d'organismes oficials i d'acord amb la legislació vigent, ha fet possible que el DGP (l'exemple) sigui una realitat al nostre país, que en fòssim capdavanters i que ens plantegem amb ganes nous objectius de recerca per al futur. Esperem tenir les possibilitats d'assolir-los!

Bibliografia

Ley 35/1988 de 22 de noviembre sobre Técnicas de Reproducción Asistida. Madrid, 1988. BOE nº 282, 33373-33378.

Ley 45/2003 de 21 de noviembre por la que se modifica la Ley 35/1988 sobre Técnicas de Reproducción Asistida. Madrid, 2003. BOE nº 280, 41458-41463.

Giménez C., Egozcue J., Vidal F. (1992) Cytogenetic and molecular preimplantation diagnosis in isolated blastomeres from 4-cell mouse embryos. *Genetics (Life Science Advances)* 11: 79-84.

Giménez C., Egozcue J., Vidal F. (1994) Sexing sibling mouse blastomeres by PCR and FISH. *Human Reproduction* 9: 2145-2149.

Veiga A., Santaló J., Vidal F., Calderón G., Giménez C., Boada M., Egozcue J., Barri P. N. (1994) Twin pregnancy after preimplantation diagnosis for sex selection: case report. *Human Reproduction* 9: 2156-2159.

Santaló J., Veiga A., Calafell J. M., Calderón G., Vidal F., Barri P. N., Giménez C., Egozcue, J. (1995) Evaluation of cytogenetic analysis for clinical

preimplantation diagnosis. *Fertility and Sterility* 64: 44-50.

Grossmann M., Calafell J. M., Moreno V., J. Balasch J., Vanrell J. A., Egozcue J., Santaló J., Vidal F. (1998) Recurrent *in vitro* fertilization failure evaluated by Fluorescent *in situ* Hybridization: a case report. *Fertility and Sterility* 69: 558-560.

Vidal F., Giménez C., Rubio C., Simón C., Pellicer A., Santaló J., Egozcue J. (1998) FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 15: 310-313.

Santaló J., Grossmann M., Giménez C., Marina F., Egozcue J., Marina S., Vidal F. (2000) The decision to cancel a preimplantation genetic diagnosis cycle. *Prenatal Diagnosis* 20: 564-566.

Agraïments

A tots els professors-investigadors, estudiants de tercer cicle, becaris, col·laboradors desinteressats (quin remei!) i personal de suport a la recerca de la nostra Unitat que han participat en els nostres projectes d'investigació i han fet possible l'acompliment dels objectius que ens havíem proposat.

A tots els membres dels centres de reproducció assistida col·laboradors, per la seva inestimable ajuda i per mantenir viu el seu esperit de recerca, tot i que no sempre és fàcil.

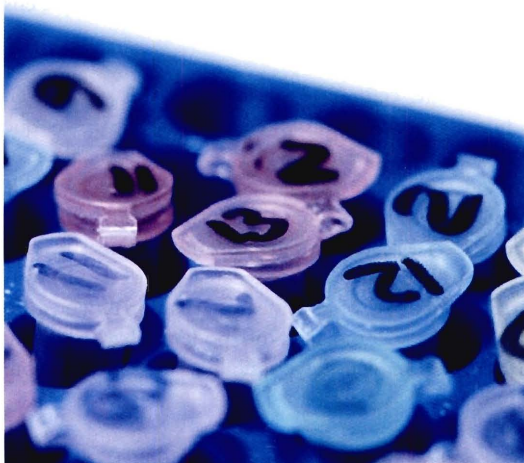
A tots els organismes i entitats que han subvencionat la nostra recerca.



Francesca Vidal Domínguez

(1954) és llicenciada en Biologia per la Universitat Autònoma de Barcelona i doctora en Biologia per la mateixa universitat. És catedràtica a la UAB. Ha estat involucrada en l'àrea docent de

diferents especialitats universitàries: llicenciatura en Biologia, Graduat Superior en Biotecnologia i llicenciatura en Veterinària. Les seves principals línies d'investigació són la citogenètica i la infertilitat masculina, la citogenètica de gàmetes i embrions i el diagnòstic genètic preimplantacional. Ha publicat 127 articles científics i ha col·laborat en diversos llibres especialitzats.



T'INTERESSA ?

Existeix una campanya de recollida de signatures a favor de la investigació amb cèl·lules mare amb finalitats terapèutiques, promoguda per associacions de malalts de diverses patologies, com la diabetis o el Parkinson juvenil, que veuen en aquesta línia de recerca una nova esperança ja sigui per ells o bé pels futurs malalts. Podeu trobar el manifest en el web que indiquem a continuació i afegir-vos-hi si hi esteu a favor.

<http://www.petitiononline.com/manifidb/petition.html>