

Gabriela Morreale i la prova del taló dels nadons

Roser Iglesias Coll

Catedràtica de bioquímica i biologia molecular. Estic adscrita al Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona (UB). Imparteixo docència en el grau de bioquímica. La meua recerca ha estat centrada principalment en l'estudi del teixit adipós marró (TAM), i un dels aspectes en què he aprofundit és el paper de les hormones tiroïdals en aquest teixit. Vull destacar els estudis primerencs per caracteritzar la regulació de l'activitat desiodasa del TAM i els que demostren que la generació de triiodotironina (T_3) per aquest enzim és essencial en la resposta a l'estímul per fred. D'altra banda, els nostres estudis han ajudat a caracteritzar el paper del TAM com a productor de senyals hormonals, entre ells de la mateixa T_3 , i com contribueix així a regular la resposta d'altres teixits en l'adaptació al fred.

Vaig conèixer la doctora Gabriela Morreale durant la realització de la tesi doctoral, quan vaig fer una estada al seu laboratori per aprendre la tècnica de radioimmunoassaig (RIA) d'alta sensibilitat per mesurar T_3 i tiroxina (T_4) circulants i en teixits. Durant aquesta estada, vaig poder copsar l'ambient familiar del seu laboratori i la naturalitat amb què tractava tothom: els seus despatxos donaven directament al laboratori on es realitzaven les deteccions en les mostres de nadons. La Gabriela era molt accessible, la seva porta sempre estava oberta i ella entrava i sortia contínuament i ho supervisava tot. Recordo amb afecte que, al migdia, dinàvem tots plegats en la taula de reunions: eren uns dinars distesos, sempre acompanyats per la Tula, la seva gossa, una teckel de pèl dur, que controlava els nouvinguts des de sota la taula. Per cert, va ser l'única dels presents que em mirava amb desconfiança mentre em saludava amb un grunyit.

Correspondència: Roser Iglesias Coll. Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona. Adreça electrònica: riglesias@ub.edu.

DOI: 10.2436/20.1501.02.219

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 28/11/2022

Acceptat: 26/05/2023

Resum

Gabriela Morreale de Castro (Milà, 1930 - Madrid, 2017) va ser una química italoespanyola i és considerada una de les fundadores de l'endocrinologia moderna a Espanya. La seva recerca es va centrar principalment en l'estudi del paper de les hormones tiroïdals en el desenvolupament del cervell.

En la seva extensa carrera científica destaca, entre els mèrits principals, el fet que, als anys seixanta, els seus estudis epidemiològics van relacionar els territoris més deficitaris en iode de l'Estat espanyol amb la major incidència de goll i retard mental greu, cosa que va ajudar a promoure la iodació de la sal de cuina per prevenir aquests déficits. Més tard, als anys setanta, va iniciar la mesura rutinària de l'hormona tiròtropa (TSH, de l'anglès *thyroid stimulating hormone*) i la tiroxina (T_4) en mostres de sang del taló dels nadons per detectar l'hipotiroïdisme i prevenir el cretinisme congènit. Posteriorment, va demostrar la importància de la T_4 materna en els primers estadis del desenvolupament del cervell del fetus, i va contribuir així a definir les necessitats nutricionals de iode de les embarassades.

La doctora Morreale, dotada d'una gran capacitat de comunicació, va impulsar diverses accions de salut pública que, al llarg dels anys, han permès evitar milers de casos de retard mental.

Paraules clau: hipotiroïdisme, prova del taló, hormones tiroïdals, retard mental.

Trajectòria

De pares italians, Gabriela Morreale de Castro va néixer a Milà el 1930. El pare, Eugenio Morreale, era periodista i diplomàtic, i la mare, Emília de Castro, era biòloga. Va cursar estudis primaris a Viena i Baltimore i el batxillerat a Màlaga, on el seu pare havia estat nomenat cònsol d'Itàlia. Va estudiar la llicenciatura de ciències químiques a la Universitat de Granada. Alumna molt brillant, fins i tot va aconseguir una llicència per escurçar els estudis i fusionar els dos darrers cursos en un de sol, i va obtenir el premi extraordinari de llicenciatura l'any 1951.

Gabriela Morreale va realitzar la tesi doctoral (1951-1955) a la Universitat de Granada, sota la direcció del professor Enrique Gutiérrez Ríos, qui li va plantejar com a objectiu desenvolupar una nova i més sensible metodologia per poder determinar el iode unit a proteïnes (PBI, de l'anglès *protein-bound iodine*). Aquesta necessitat de poder quantificar millor el PBI estava relacionada amb els estudis sobre deficiència de iode i goll endèmic que el professor Eduardo Ortiz de Landázuri estava duent a terme a Las Alpujarras. Cal tenir en compte que les hormones tiroïdals circulen, en la seva

major part, lligades a proteïnes de transport i que la concentració de triiodotironina (T_3) és molt minoritària en sang. Per tant, una quantificació més exacta del PBI era l'única aproximació a la quantificació de la tiroxina (T_4) circulant. La Gabriela va desenvolupar una tècnica deu cops més sensible que les descrites fins aquell moment, fet que va suposar una gran millora per caracteritzar els estats deficitaris de iode. En el projecte de Las Alpujarras també hi participava com a becari el promès de la Gabriela, Francisco Escobar del Rey, Paco, com ella l'anomenava. En Paco era metge de

Gabriela Morreale and the heel prick test

Abstract

Gabriela Morreale de Castro (Milan, 1930 - Madrid, 2017), an Italian-Spanish chemist, is considered a pioneer of modern endocrinology in Spain. Her research was mainly centered on determining the role of thyroid hormones in brain development.

Among the achievements of her long scientific career, her epidemiologic studies conducted in the 1960s in Spain's then poor rural countryside, relating the lack of iodine to a higher incidence of goiter and severe mental retardation, deserve special mention. These findings helped to promote the iodination of kitchen salt to avoid iodine deficits and their health consequences. In the 1970s, Gabriela Morreale began to make routine measurements of *thyroid stimulating hormone* (TSH) and thyroxine (T_4) hormones in blood samples taken by neonatal heel pricks to detect hypothyroidism and to prevent congenital cretinism. She subsequently demonstrated the importance of maternal T_4 hormone in the early stages of fetal brain development, helping in this way to define the nutritional requirements of iodine in pregnant women.

She was endowed with great communication skills and promoted several public health actions that have prevented thousands of cases of mental retardation in Spain over the years.

Keywords: hypothyroidism, heel prick test, thyroid hormones, mental retardation.

formació i visitava els pobles més afectats recollint les mostres en les quals després la Gabriela caracteritzava l'estat tiroïdal dels pacients i el contingut de iode dels aqüífers. Es van casar l'any 1953, abans que la Gabriela finalitzés la tesi, sense que això suposés cap obstacle per al desenvolupament de la seva carrera científica.

El 1955 va presentar la seva tesi doctoral i poc després tots dos es van traslladar a la Universitat de Leiden, als Països Baixos, per treballar amb el grup del professor Andreas Querido, un dels millors especialistes en endocrinologia de la tiroide de l'època. Aquesta estada (1955-1958) va ser crucial per a la formació de la Gabriela, donat que va aprendre les tècniques de marcatge i seguiment radioisotòpic de T_4 i T_3 , imprescindibles per als seus estudis posteriors.

El 1957 la Gabriela havia guanyat per oposició una plaça de col·laboradora científica del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), tot i això el matrimoni va seguir a Leiden fins al 1958, quan la Gabriela es va incorporar al Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC a Madrid. Ja en el CSIC, la Gabriela va guanyar les promocions a investigadora científica (1962) i a professora d'investigació (1969), el nivell màxim assolible. El 1965, va fundar la Secció de Estudios Tiroideos dins de l'Institut Gregorio Marañón. El 1975 es va traslladar amb el seu grup a uns laboratoris cedits per la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Madrid, i van constituir un nucli que, conjuntament amb l'Institut de Enzimologia, també reubicat allí, va ser la base del futur Institut de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols del CSIC. La Gabriela va continuar la seva recerca, sempre en laboratoris dependents de la Universitat, fins al 2010, quan ja havia complert els vuitanta anys! Es dona el cas que, per als investigadors del CSIC, l'edat obligatòria de jubilació són els seixanta anys, i seguint aquesta norma la Gabriela es va haver de jubilar el 1995. No obstant això, el seu esperit inquiet la va portar a demanar amb insistència una sortida per poder seguir fent recerca. Així, se la va reconèixer com a doctora vinculada *ad honorem* del CSIC i va poder seguir investigant fins al 2010, mantenint, durant aquests darrers anys, una significativa producció científica.

Principals línies de recerca

Durant aquesta llarga trajectòria, la Gabriela va liderar diverses línies d'investigació, de les quals esmentaré les més significatives.

A la tornada de la seva estada a la Universitat de Leiden, la Gabriela es va focalitzar en l'estudi de la generació perifèrica de T_3 a partir de T_4 . Aquest era un camp en plena efervescència: la científica anglesa Rosalind Pitt-Rivers havia identificat la T_3 el 1952. En els seus estudis demostrava que la concentració de T_3 era molt menor que la de T_4 en el plasma, però es desconeixia en quines proporcions es trobaven en els teixits diana i com es formava la T_3 circulant. Els estudis de la Gabriela es basaven en l'administració *in vivo* de T_3 i T_4 marcades amb dos radioisòtops diferents del iode i el seguiment dels metabòlits formats. S'analitzaven també els efectes de diferents compostos que inhibien de forma selectiva les diverses desiodases implicades en la monodesiodació de la T_4 a T_3 . Aquests estudis, junt amb els d'altres grups, com el del professor nord-americà Philip Reed Larsen, van establir que la desiodació de la T_4 fora de la tiroide és el mecanisme principal de formació de l'hormona activa T_3 . Els estudis de la Gabriela es van centrar en la desiodació local en l'adenohipòfisi, i van demostrar la seva rellevància en el control de l'expressió gènica de l'hormona de creixement (GH, de l'anglès *growth hormone*) i l'hormona tiròtropa (TSH, de l'anglès *thyroid stimulating hormone*). Posteriorment, la Gabriela va dirigir la tesi doctoral de María Jesús Obregón (finalitzada el 1978), en què va desenvolupar les tècniques de radioimmunoassaig (RIA) per mesurar els nivells de T_3 i T_4 en plasma i teixits. La seva tècnica era tan sensible que els va permetre quantificar les concentracions tissulars inclús en mostres petites, com ara l'adenohipòfisi, o en altres en què les concentracions eren molt baixes, com els teixits fetals. En conjunt, els seus estudis, junt amb els d'altres grups, van establir que l'activitat de les diverses desiodases implicades en la generació de T_3 estava regulada de forma específica en funció del teixit i de la situació fisiològica.

En paral·lel amb la recerca bàsica, la Gabriela i en Paco van iniciar, l'any 1967, un projecte per caracteritzar la ingesta de iode a Espanya: van realitzar la primera enquesta nutricional d'ingesta de iode i van endegar estudis sobre carències de iode en la població de la comarca de Las Hurdes (Càceres), on van implementar l'administració de iode com a prevenció de l'hipotiroïdisme. En aquest projecte, en Paco va dirigir els treballs de camp, mentre que la Gabriela supervisava les determinacions de iode, amb millores que permetien una detecció cada cop més acurada. Aquests estudis es van prolongar durant molts anys i es van am-



↑ Figura 1. La doctora Gabriela Morreale. Fotografia cedida pel doctor Juan Bernal.

pliar a altres territoris. En el seu conjunt, els resultats obtinguts van propiciar les mesures de prevenció mitjançant la suplementació amb iode de la sal de taula (només en els paquets d'1 kg, Reial decret de 1983). No obstant la rellevància de la recerca, tots dos lamentaven que, tot i la seva insistència i els molts esforços dedicats, no van aconseguir que la iodació de la sal fos obligatòria, de manera que va perdurar un cert grau d'hipotiroïdisme subclínic en la població espanyola, que constituïa un factor de risc durant la gestació (Moreno *et al.*, 2019).

El 1976, la Gabriela va iniciar una nova línia de treball sobre detecció d'hipotiroïdisme congènit. Inicialment va aconseguir finançament per a un programa pilot de detecció de TSH i T_4 en mostres de sang del taló dels nadons nascuts a l'Hospital La Paz (Madrid). Els seus estudis van demostrar que els nivells elevats de TSH són el millor indicador per detectar l'hipotiroïdisme i que la detecció precoç i l'inici del tractament amb T_4 durant el primer mes de vida prevenia un retard mental greu. Atesa la rellevància dels resultats, aquell estudi pilot inicial es va anar estenent per tot el país i Espanya va ser un dels primers països europeus a implementar la detecció neonatal de l'hipotiroïdisme congènit. Per l'experiència i el prestigi acumulats en aquest camp, la Gabriela va ser convidada a participar en diversos congressos internacionals. Amb les dades acumulades de què es disposa actualment, es calcula que aquesta detecció neonatal ha previngut, tan sols a l'Estat espanyol, el retard mental d'uns cent cinquanta nens cada any.

Posteriorment, a finals dels anys vuitanta, dins dels estudis bàsics sobre el metabolisme de les hormones tiroïdals, la Gabriela va abor-

dar la transferència d'hormones des de la mare al fetus. Aquests estudis pretenien determinar fins a quin punt eren importants les hormones tiroïdals maternes per al desenvolupament del cervell durant els primers mesos de gestació, abans que la tiroide del fetus es desenvolupés. Va demostrar que, en aquestes etapes prèvies, la T_4 materna exerceix un paper fonamental per al correcte desenvolupament del cervell del fetus. El fet que sigui la T_4 i no la T_3 materna és d'especial rellevància, donat que, en cas d'ingesta insuficient de iode, els mecanismes adaptatius d'estalvi de iode fan que la producció de T_3 per la tiroide s'incrementi en detriment de la de T_4 . En conseqüència, els nivells circulants de T_3 són normals, d'aquí la manca de simptomatologia clínica en la mare, mentre que els de T_4 són baixos, amb el risc conseqüent per al desenvolupament cerebral del fetus. Com a resultat d'aquests estudis es va impulsar l'anàlisi de l'estat tiroïdal de la mare i es va propiciar la suplementació amb iode de forma sistemàtica a les embarassades.

Personal

Moltes investigadores s'han trobat amb dificultats per conciliar la vida familiar i la carrera científica. En aquest sentit, tenint en compte l'època i el masclisme imperant en la societat espanyola durant el franquisme, el cas de la Gabriela és excepcional. Ella i el seu marit sempre van compartir la passió per la recerca i van treballar plegats, ell des d'una vessant més clínica, mentre que la Gabriela era l'ànima i la líder indiscutible del grup. Aquesta manifesta diferència de nivells no els va suposar un obstacle, i ella reconeixia que sempre havia comptat amb el suport incondicional d'en Paco per exercir aquest lideratge (Moreno *et al.*, 2019).

Com a impulsora de noves recerques bàsiques amb posteriors aplicacions clíniques, la Gabriela també va propiciar i liderar els contactes entre la comunitat científica i la classe política.

De caràcter obert i afable, la Gabriela va establir relacions d'amistat amb molts dels

seus col·laboradors, va propiciar que endeguessin projectes independents i els va donar suport, acollint-los en els seus laboratoris durant les etapes inicials. Va contribuir a la formació de molts científics, ja sigui directament o a través dels lideratges posteriors dels investigadors formats en el seu grup.

La seva brillant trajectòria va ser reconeguda en múltiples ocasions, en citaré només tres de molt significatives. El 1985 va rebre el Premi d'Investigació de la European Thyroid Association pels seus estudis bàsics sobre la T_4 i la T_3 , així com sobre el seu paper en el desenvolupament del sistema nerviós central i les aplicacions clíniques derivades dels seus estudis. El 1994 fou nomenada acadèmica d'honor de la Real Academia Nacional de Medicina de España (primera dona a rebre aquest nomenament) pel seus estudis sobre hormones tiroïdals i retard mental. El 2009, la European Thyroid Association li va concedir el Premi Serge Lissitzky pel conjunt de la seva carrera científica.

Bibliografia

MORENO, J. P. [et al.] (2019). *Gabriela Morreale: Su vida y su tiempo*. Madrid: Ediciones UAM.