

## LA BIOMEDICINA DEL SEGLE XXI

JAUME REVENTÓS,<sup>1</sup> ANTONIO SALGADO,<sup>2</sup> MIGUEL ABAL,<sup>1</sup> ANDREAS DOLL<sup>1</sup> I JORDI BARQUINERO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Unitat de Recerca Biomèdica, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.*

<sup>2</sup> *Unitat de Gestió del Coneixement, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.*

<sup>3</sup> *Banc de Sang i de Teixits, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.*

Adreça per a la correspondència: Jaume Reventós. Unitat de Recerca Biomèdica, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron. Primer pis, laboratori 120. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. Adreça electrònica: [jreventos@ir.vhebron.net](mailto:jreventos@ir.vhebron.net).

### RESUM

En els darrers trenta anys, la nostra societat ha assistit perplexa al desenvolupament d'una revolució que, sens dubte, la història jutjarà com la de més transcendència des que els humans habiten el planeta Terra. Ens referim a l'immens progrés en el coneixement de la ciència i la tècnica i al desenvolupament de les seves aplicacions.

La biologia i, en particular, el desenvolupament de la biologia molecular, ocupa un espai majoritari en aquest procés. També la informàtica, l'electrònica, la robòtica o, de manera més general, la física i la química, estan en la primera línia de la seva evolució. Aquest capítol pretén posar totes aquestes troballes juntes en benefici de la nova medicina que ha sorgit d'aquesta barreja. Sense cap pretensió de voler resumir tots els avenços que componen aquesta nova medicina, hem volgut discutir breument el que signifiquen ara mateix i en un futur molt proper aquests canvis que comporten, entre molts altres, el diagnòstic i tractament millors del càncer, la teràpia gènica per a malalties genètiques fins ara incurables, els diferents tipus de diagnòstic per imatge amb un sofisticat suport informàtic, el coneixement del nostre genoma, la producció de proteïnes de propietats terapèutiques per biotecnologia, així com la connexió dels malalts a una xarxa de metges i d'hospitals que els permeti estar adequadament atesos.

Nogensmenys, aquestes millores espectaculars d'un món altament tecnificat no ens han de fer ignorar els desafiaments ètics que tot això pot comportar, així com quelcom més elemental i bàsic, que és la solidaritat i caritat envers els febles, oblidats o mancats de recursos.

**Paraules clau:** medicina molecular, diagnòstic per imatge, informàtica mèdica, teràpia gènica, gens i malaltia.

## THE BIOMEDICINE OF THE XXI CENTURY

### SUMMARY

In the last 30 years, we have assisted astonished to the development of a revolution that, with no doubt, history will judge as the most important since humans live in this planet. We refer to the progress in the knowledge of science and technology, and to the development of their applications.

Biology, and, in particular, the development of molecular biology, is fundamental in this process. Also computer science, electronics, robotics, or, in a more general way, physics and chemistry are also in the frontline of their growth.

This chapter only pretends to put together all these findings in favor of a new medicine. This is not an exhaustive review of these major advances, but just a brief summary of few breakthroughs like the improved diagnosis and treatment of cancer, gene therapy as a solution for genetic diseases, improved image based diagnosis methods, unravelling of the human genome, production of therapeutic recombinant proteins by biotechnology, as well as the new medical care system by having patients connected to physician and hospital networks.

Nevertheless, those spectacular improvements in a highly technified world cannot avoid the new ethic challenges emerging in this process. At the same time, solidarity towards weak, poor and discriminated people does not have to be forgotten.

**Key words:** molecular medicine, image diagnosis, medical computer science, gene therapy, genes and disease.

### INTRODUCCIÓ

En el darrer quart del segle passat, els investigadors i estudiosos de la biologia vàrem tenir la sort de viure des de la primera fila una de les revolucions més impressionants que han tingut lloc en la història: em refereixo a l'aparició i desenvolupament de la biologia molecular. Aquesta nova disciplina o tecnologia ha obligat (o millor dit, està obligant) a reescriure tota la biologia i la medicina tenint en compte les troballes obtingudes i les eines d'estudi noves que ens permeten anar molt més lluny en la comprensió dels fenòmens biològics que succeeixen en els organismes. Pel que fa a aquestes eines noves, hem d'esmentar també l'extraordinari desenvolupament d'altres disciplines com són la informàtica, la química, l'electrònica, la robòtica, etc., que

també han contribuït enormement a la revolució biomèdica.

La medicina s'ha beneficiat enormement del desenvolupament d'aquestes noves tecnologies: l'abast diagnòstic i terapèutic d'enguany no té ja quasi res a veure amb el de fa només vint-i-cinc anys. En aquest capítol volem revisar breument i de manera divulgativa la transcendència d'aquests avenços i la seva repercussió en la nova biomedicina que creiem que tindrem durant el segle que acabem d'encetar. Tingueu present que les figures d'aquest capítol les trobareu en forma de presentació, al CD adjunt.

### EL DNA, ELS GENS I EL PROJECTE DEL GENOMA

Des de fa ja més de cinquanta anys, se sap

que el DNA és una llarga seqüència de bases (A, G, T i C) en una combinació concreta que constitueix un missatge de tres mil milions de lletres. Aquesta seqüència, que és diferent en cada individu, codifica, mitjançant les múltiples combinacions possibles entre aquestes, les característiques pròpies i diferencials de cadascú de nosaltres, que defineixen el nostre fenotip, i que s'anomena *genoma*. Aquest inclou els trets característics del nostre aspecte, però també del nostre funcionament normal i patològic, és a dir, de les malalties que patim. Les porcions precises de la cadena de DNA que són responsables de cada tret diferencial d'un individu o de la síntesi de cadascuna de les seves proteïnes s'anomenen *gens* (Darnell *et al.*, 1990).

Fins abans de la revolució molecular que esmentàvem al principi, no era possible poder interpretar aquest codi de DNA que hi ha en els gens. La tecnologia posada a l'abast dels investigadors des de finals dels anys vuitanta del segle passat ha permès, en el que ha estat un projecte cooperatiu de gran abast, conèixer la seqüència precisa d'aquesta llarguíssima cadena que determina qui som, quins són els nostres trets diferencials, i quines són les causes (errors o mutacions d'aquestes seqüències) que desencadenen les malalties genètiques. Això és el que s'ha anomenat *Projecte Genoma Humà*. Era difícil predir quan es podria completar l'esmentat Projecte. Els diversos participants, entre els quals el seu primer director, l'investigador Jim Watson, descobridor amb Francis Crick de la doble hèlix de DNA, així com els que el succeïren, Francis Collins, o fins i tot Craig Venter, director de l'empresa Celera, que s'afegí posteriorment al projecte, anàvem predint, a mesura que el projecte avançava, les dates del seu acabament. No fou fins el 26 de juny de l'any 2000, quan el Consorci Públic Genoma Humà, constituït principalment per laboratoris dels Estats Units, del Reg-

ne Unit, de França i del Japó, va fer públic, conjuntament amb l'empresa privada Celera Genomics, la conclusió del Projecte i, per tant, l'acabament de la seqüenciació del genoma humà (Lander, 2001).

Nogensmenys, la veritable dimensió d'aquest assoliment científic encara no és coneguda ni pot ser utilitzada. La importància de conèixer el genoma se centrarà en les implicacions terapèutiques que suposen el fet de disposar de les seqüències de tots els gens i de les seves alteracions que provoquen, com ja hem dit, les malalties. Això facilitarà les accions reparadores de les quals parlarem més endavant, que permetran un salt qualitatiu de gran magnitud en el tractament de les malalties (vegeu la figura 1).

## GENS, ENTORN I MALALTIA

Enguany, cinc anys després de la celebració del cinquantè aniversari del descobriment de l'estructura del DNA, volem recordar com aquesta troballa i tot el posterior desenvolupament de la biologia molecular han canviat de manera radical tots els coneixements que fins llavors es tenien de la biologia i, per tant, també la nostra comprensió de les malalties. Aquestes no són més que alteracions de l'homeòstasi o el funcionament en equilibri dels organismes vius. Aquestes malalties són quasi sempre d'origen complex i multifactorial, encara que, a vegades, poden ser també atribuïbles a una causa única. Els factors causants de les malalties es poden dividir en dos grans grups: els factors genètics, impresos en la seqüència de DNA dels nostres gens (continguts, aquests, en els cromosomes), i els factors relacionats amb l'entorn. En relació amb aquests darrers, és prou conegut actualment que l'entorn en el qual vivim, entès en sentit ampli, condiona de manera molt important la nostra vida, la seva qualitat, duració i, per tant, les malalties que ens

TAULA 1. Drogues produïdes per biotecnologia segons les categories de productes

Categoria de producte	Nombre de drogues
Anticossos monoclonals	160
Vacunes	62
Altres	62
Teràpia gènica	46
Hormones i proteïnes recombinants	43
Teràpia cel·lular	21
Antisentit	20
Interferons	18
Factors de creixement	16
Teràpia immunitària	9
Interleucines	8

Algunes drogues apareixen en més d'una categoria. Font: PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PhRMA), 2006 Report: Medicines in development: Biotechnology, Washington, DC: PhRMA.

afecten. Són conegudes les relacions entre alguns tòxics, com pot ser el mateix tabac, i certes malalties, com nombrosos càncers com el de pulmó, bufeta, estómac, etc., o altres malalties com la bronquitis crònica, la insuficiència cardíaca i respiratòria, l'arteriosclerosi, etc. (vegeu la figura 2). En qualsevol cas, també és sabut que no tots els fumadors pateixen aquests càncers ni aquestes altres malalties. Per tant, el substrat genètic de cada individu l'ha de fer propens o receptiu a l'acció d'algun dels tòxics ambientals. Per això entenem que les malalties són quasi sempre d'origen multifactorial (Varmus i Weinberg, 1993).

## EL CÀNCER COM A MALALTIA MULTIFACTORIAL

Com ja hem esmentat breument, el càncer és un dels paradigmes de malaltia multifactorial en la qual ambdós orígens, genètic i ambiental, desenvolupen un paper molt important. A començaments dels anys setanta del segle passat, els experiments de Robert Weinberg demostraven definitivament que en el DNA extret de cèl·lules tumorals humanes hi havia algun factor capaç de trans-

formar fibroblasts normals de ratolí en un nou fenotip proliferatiu (vegeu la figura 3). Fou concretament a partir del DNA extret de cèl·lules d'un tumor de bufeta humà que aquest investigador va poder transmetre el fenotip de les cèl·lules tumorals humanes a una línia de cèl·lules normals (fibroblasts) de ratolí. Era sabut des de feia ja bastants anys que el DNA contenia la informació que es transmetia entre generacions successives de tot tipus d'organismes, però varen ser, sobretot, els experiments amb el DNA del pneumococ, fets en els anys quaranta a l'Institut Rockefeller de Nova York pels investigadors Avery, McLeod i McCarty, els que varen demostrar-ho definitivament.

Els experiments de Robert Weinberg i, per tant, el descobriment que alguns gens (anomenats *oncogens*) podien induir el càncer, varen seguir-los altres de Harold Varmus i Michael Bishop, que demostraren la base d'infecció retrovívica del càncer. Aquests dos darrers autors foren guardonats l'any 1989 amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina, però va ser exclòs injustament d'aquest reconeixement Robert Weinberg, veritable pioner dels descobriments de la base genètica del càncer (McCoy *et al.*, 1983).

Tots aquests descobriments els han succeït moltes altres identificacions de nous oncogens responsables de molts tipus de tumors. Aquests oncogens no són res més que gens normals (que s'anomenen *proto-oncogens*) que han sofert unes alteracions moleculars (mutacions) que els fan actuar de manera anormal, és a dir, fan que no responguin als mecanismes normals de control cel·lular.

Nogensmenys, i una vegada traslladada la informació del laboratori als malalts afectats de tots aquests càncers, la pregunta òbvia que es planteja és la següent: per què no tots els malalts que tenen una d'aquestes alteracions desenvolupen la malaltia?

Com ja s'ha comentat en la breu introducció, hi ha també molts factors del nostre entorn, als quals estem constantment exposats, que es coneix que faciliten el desenvolupament de malalties diverses i de càncer en particular. En qualsevol cas, i com ja s'ha esmentat, aquests factors ambientals tampoc no són requeriments exclusius per si mateixos per a l'aparició de la malaltia, ja que no tots els individus exposats a aquests carcinògens la desenvolupen. Per tant, es pot deduir també d'aquí que aquests factors de l'entorn contribueixen a la transformació neoplàsica però no en són els responsables únics. La conclusió a la qual es pot arribar és que ambdós tipus de factors, els genètics i els ambientals, han de ser presents perquè la malaltia es desenvolupi.

## LES MALALTIES GENÈTIQUES

Actualment és ja un fet clarament establert que la majoria dels problemes de salut en el món occidental, tals com el càncer, que ja hem esmentat, o la malaltia cardíaca isquèmica, els problemes mentals, o la mateixa diabetis, tenen una base genètica important, a més de la ja mencionada participació de l'entorn. En altres malalties, les

conegudes clàssicament com a *malalties genètiques*, l'alteració en la dotació gènica del pacient n'és la causa directa, i en aquests casos l'entorn dels afectats té poca participació o quasi gens. Entre aquestes, les més conegudes són la fibrosi cística, la corea de Huntington, les distròfies musculars, la hipercolesterolèmia familiar, etc. (vegeu la figura 4). Fins abans de l'esmentada revolució de la biologia molecular i, per tant, de l'establiment de la correlació entre uns gens identificats i les malalties que les alteracions en aquells gens desencadenaven, els tractaments que podien administrar els metges eren pràcticament ineficaços i únicament palliatius simptomàticament. Aquest és un aspecte que ha canviat radicalment en els darrers anys i, encara que no està en absolut resolt, sí que es veu per primera vegada la llum al final d'aquest llarguíssim túnel i la possibilitat real d'assolir la curació d'aquestes malalties a través de l'estratègia terapèutica anomenada *teràpia gènica* (Steiner *et al.*, 2001).

## FARMACOGENÒMICA I FARMACOGENÈTICA

La primera observació que fa el metge en la seva actuació terapèutica davant d'una malaltia és l'apreciació de la variabilitat interindividual de la resposta dels pacients. En llenguatge més col·loquial, la pregunta que ens fem és: per què un fàrmac funciona en unes persones i no en unes altres? Aquesta és una pregunta que sovint ens hem plantejat des del punt de vista, fins i tot, de consumidors de medicaments que tots som (també quan ens automediquem). La resposta pertinent es comença a poder definir gràcies als avenços de la farmacogenòmica, que és una àrea de recerca molt innovadora i de desenvolupament recent. L'esmentada variabilitat està intrínsecament lligada a les característiques genètiques dels pacients

que estan modulades per factors fisiològics, patològics i ambientals. Una definició acadèmica de què és la farmacogenòmica podria ser 'l'estudi de com l'herència genètica d'un individu afecta la resposta del seu organisme a l'administració d'un fàrmac'. Existeix una diferència conceptual entre la definició de farmacogenòmica i de farmacogenètica. Mentre que la primera fa referència a escomeses que tenen en compte les característiques de les seqüències genòmiques, mitjançant l'estudi de les interaccions entre molts gens, la farmacogenètica queda circumscrita a la detecció de modificacions de gens individuals en la resposta als fàrmacs. En referència a això, la predicció de resposta als tractaments antidepressius és capdavantera en els estudis farmacogenètics. Existeixen ja diversos tests genètics en la rutina del laboratori, adreçats a identificar les alteracions genètiques (com ho són els polimorfismes d'un únic nucleòtid o *single nucleotide polymorphism*, SNP) d'alguns enzims metabolitzadors (com per exemple, el CYP2D6 o el CYP2C19) que permeten predir quins individus seran metabolitzadors ràpids o lents de certes drogues, entre les quals n'hi ha diverses d'utilitzades en el tractament de la depressió, com són els antidepressius tricíclics (Steiner *et al.*, 2001; Binder i Holsboer, 2006).

L'objectiu que podríem definir com el més pràctic de la farmacogenòmica seria el de crear *fàrmacs a mesura* de cada pacient; per tant, adaptats a les seves condicions genètiques i amb la finalitat d'obtenir la millor eficàcia en la seva acció. És ben sabut que no són únicament les condicions genètiques de cada individu les que comporten les respostes varies a les accions dels fàrmacs en cada un. Hi ha també el medi ambient, la dieta, l'estil de vida, la salut de base del pacient, etc., com a factors clau en la resposta dels pacients als tractaments farmacològics. Entendre i integrar tot això ens portarà a la creació de drogues personalitzades d'efi-

càcia i seguretat major. Els coneixements recents que ens està proporcionant el Projecte Genoma Humà seran d'importància cabdal per a l'avenç de la farmacogenòmica. Com ja hem dit, la farmacogenòmica ens servirà per optimitzar el rendiment dels fàrmacs, per dirigir aquests als pacients adequats, per evitar els efectes secundaris i per reduir-ne els costos, és a dir, no actuant per assaig/error, sinó dirigint el medicament a les persones i malalties adequades (vegeu la figura 5).

## TERÀPIA GÈNICA

La teràpia gènica (TG) es pot definir com un conjunt d'estratègies basades en la introducció de material genètic en les cèl·lules d'un individu per guarir o alleujar una malaltia. El concepte és simple i deriva del coneixement del substrat molecular de la informació genètica i de les tecnologies per a la seva manipulació. El que intenta la TG és reprogramar, amb molècules portadores de informació genètica, el genoma de determinades cèl·lules per restaurar funcions perdudes o per adquirir-ne de noves (vegeu la figura 6). La idea no era nova, però la seva aplicació pràctica no va ser possible fins que es varen desenvolupar els primers vectors vírics a la dècada dels vuitanta. Bàsicament hi ha dues estratègies: la teràpia *ex vivo*, que comporta l'exposició de les cèl·lules diana al vector fora de l'organisme i la reintroducció posterior d'aquestes, i la teràpia *in vivo*, en la qual el vector s'administraria directament a l'organisme, amb el risc de modificació genètica de la línia germinal que comporta això (vegeu la figura 7). Com a modalitat terapèutica, la TG encara es troba en una fase embrionària, després de l'inici, a començament dels anys noranta, dels primers assaigs clínics, que varen aixecar expectatives excessives i prematures. Per aquesta raó, quan un grup d'experts

va avaluar el 1995 el que s'havia avançat en aquells primers anys, les conclusions varen ser absolutament decebedores. La TG, tan simple sobre el paper, es tornava extremadament difícil en la pràctica. Calia millorar les eines, fonamentalment els vectors, els protocols de transferència gènica, i conèixer millor la biologia de les cèl·lules diana, de manera que molts grups varen tornar als laboratoris a fer més recerca bàsica i a desenvolupar vectors més sofisticats i eficients. Malgrat tot, el nombre d'assaigs clínics que s'han iniciat en tot el món no ha parat de créixer. La figura 8 representa les indicacions i el nombre d'assaigs aprovats en els darrers anys.

L'any 2000, un grup francès va publicar el primer gran èxit de la TG, en aquest cas d'una malaltia, la immunodeficiència combinada severa lligada al cromosoma X (SCID-X1), que fins aleshores es considerava, en la majoria de casos, incurable. La causa de la SCID-X1 és un defecte en el gen que codifica la cadena gamma comuna ( $\gamma_c$ ) dels receptors de diverses interleucines, i es manifesta com una absència gairebé total de cèl·lules T, B i NK, fet que dona lloc a infeccions greus i freqüents que solen ser fatals durant els primers anys de vida. L'assaig francès es va basar en la introducció del gen  $\gamma_c$  amb un vector retrovíric en les cèl·lules progenitores de la medulla òssia. Pocs mesos després de la infusió de les cèl·lules corregides, deu d'onze nens tractats havien reconstituït un sistema immunitari funcional i podien considerar-se curats. El segon èxit reconegut de la TG es va publicar el 2002, en un cas de nens amb una malaltia similar, SCID secundària amb deficiència de l'enzim adenosina-desaminasa (ADA). Un equip italià va aplicar la teràpia a dos pacients, que també varen reconstituir el sistema immunitari amb cèl·lules genèticament corregides. Malgrat l'aparició, pocs anys després, de síndromes limfoproliferatives en tres nens sotmesos al protocol

francès, en els quals es varen comprovar activacions d'oncogens degudes a insercions retrovíriques, les dades més recents suggereixen que molt probablement aquestes greus complicacions són dependents del context de l'assaig francès, i no hi ha motius per pensar que puguin ser freqüents en altres situacions. Un tercer assaig de TG que ha donat resultats positius és el que varen aplicar Grez *et al.* en dos pacients amb malaltia granulomatosa crònica, un procés caracteritzat per una manca de capacitat oxidativa de les cèl·lules fagocitàries, que resulta en infeccions piògenes greus i freqüents. En ambdós pacients es detectaven, més d'un any després de rebre la teràpia, nivells terapèutics de neutròfils corregits genèticament. Aquests primers èxits han aportat esperances renovades a aquesta jove disciplina. Altres formes d'immunodeficiència, com ara la síndrome de Wiskott-Aldrich, podrien sumar-se en un futur proper a la llista d'èxits.

Però les malalties hereditàries no són l'únic objectiu de la TG. El càncer inclou més d'un centenar de processos, majoritàriament causats per alteracions genètiques adquirides al llarg de la vida. Malauradament, en un percentatge massa elevat de casos, són incurables. Per això, no és estrany que la meitat dels protocols de TG existents estiguin orientats als diferents càncers. S'han ideat un gran nombre d'estratègies que pretenen aprofitar l'enorme heterogeneïtat clínica i molecular dels diferents tumors. Cal destacar les que utilitzen virus oncolítics, gens suïcides, o les basades en la potenciació, mitjançant les eines de la TG, de la resposta immunitària davant els tumors (immunoteràpia). En general, els resultats no han estat tan positius com es desitjaria, però s'han aconseguit èxits puntuals molt prometedors. Cal dir que la gran majoria dels assajos clínics de TG realitzats fins ara són estudis de fase I o I-II, que generalment no pretenen analitzar l'eficàcia dels

procediments, sinó la seva factibilitat i toxicitat, per la qual cosa l'absència d'eficàcia clínica no invalida necessàriament l'estudi en qüestió.

Els antibiòtics i els trasplantaments han representat autèntiques revolucions terapèutiques, però han calgut molts anys perquè arribessin a la seva maduresa, si és que ho han fet. És quasi segur que amb la TG haurà de passar el mateix, igual que amb altres promeses com ara les teràpies cel·lulars basades en cèl·lules mare, o la mateixa biotecnologia (vegeu la figura 9).

## BIOTECNOLOGIA

La biotecnologia consisteix en la utilització d'organismes vius per a l'obtenció d'algun producte o servei útil per a l'home. Així, aquesta disciplina té una llarga història, que es remunta a la fabricació del vi, el pa, el formatge i el iogurt. El descobriment que el suc de raïm fermentat es converteix en vi, que la llet pot convertir-se en formatge o iogurt, o que es pot fer cervesa fermentant solucions de malta, fa milers d'anys, marca l'inici històric de la biotecnologia. Malgrat que els homes no entenien com ocorrien aquests processos, podien utilitzar-los per al seu benefici. El descobriment d'una vacuna contra la verola per part de Jenner el 1797 i, posteriorment, la troballa fortuïta de la penicil·lina de Fleming el 1928, poden considerar-se dues de les primeres aplicacions biotecnològiques de la medicina. La biotecnologia moderna està marcada, en primer lloc, pel descobriment del DNA com a molècula de la informació i de les tecnologies per a la seva manipulació, així com una sèrie de descobriments fets als setanta i vuitanta, fonamentalment els híbrids i la transferència gènica. En aquesta nova era biotecnològica s'utilitzen tècniques, denominades en conjunt *enginyeria genètica* o *tecnologia del DNA recombinant*, per

modificar i transferir gens d'un organisme a un altre. La relació entre la biotecnologia i d'altres disciplines afins es representa a la figura 4. Per produir proteïnes recombinants es poden utilitzar microorganismes com ara bacteris (vegeu la figura 10) o llevats, o bé organismes pluricel·lulars com les plantes o alguns mamífers. Des que, el 1982, va aparèixer el primer medicament biotecnològic d'aplicació en clínica humana, la insulina, el mercat no ha parat de créixer, de manera que, en els darrers tres anys, a Europa i els Estats Units els medicaments biotecnològics han representat el 25 % dels introduïts en el mercat. L'any 2004, aquests fàrmacs varen tenir, en conjunt, un volum de vendes de trenta-tres mil milions de dòlars, i es calcula que aquesta xifra arribarà a setanta mil milions al final d'aquesta dècada. Actualment tenim al nostre abast uns cent seixanta-cinc medicaments biotecnològics (i més de quatre-cents en diferents fases de desenvolupament), que inclouen proteïnes recombinants (hormones, interferons, factors de creixement, enzims, factors de la coagulació), vacunes (hepatitis B, papilomavirus, toxina colèrica, antitumorsals), anticossos monoclonals (fonamentalment anticancerosos i immunosupressors) i fàrmacs basats en àcids nucleics (p. ex., oligonucleòtids antisentit). Dels que ja es poden trobar en el mercat, el més venut és l'eritropoetina (Epo), amb un volum de vendes que representa aproximadament un terç del total (vegeu la figura 11), seguit per la insulina. Les patents d'alguns d'aquests fàrmacs, com ara l'hormona del creixement, ja han prescrit, i es poden trobar en forma de genèric. Per enginyeria genètica també es poden modificar les mateixes proteïnes naturals perquè adquireixin propietats o funcions noves. Un exemple són les insulines noves aspart, lispro, glargina i detemir, redissenyades de manera que presenten avantatges respecte a la insulina natural, com ara una menor tendència a formar he-



TAULA 2. Llistat de les drogues terapèutiques produïdes per biotecnologia més venudes al llarg de l'any 2004

Droga terapèutica	Vendes mundials de l'any 2004 (en milions de dòlars)
EPO (eritropoetina)	11.800
Insulina (humana)	5.600
Interferó $\beta$ (IFN)	3.500
Interferó $\alpha$ (IFN)	3.200
Factor estimulator de les colònies de granulòcits (G-CSF)	2.880
Hormona de creixement humana (rhGH)	2.170
Proteïna d'unió al receptor del TNF	1.800
Factor de coagulació VIII	1.000
Hormona estimulant dels fol·licles (FSH)	950
Glucocerebridasa	880
Factor de coagulació VIIa	750

xàmers, una alliberació més sostinguda o la possibilitat d'administració per vies no parenterals, com la inhalatòria (insulina) o la intranasal (calcitonina), que milloren enormement la qualitat de vida de les persones que han de rebre aquests tractaments. Tot aquest arsenal terapèutic nou no és l'única contribució de la biotecnologia a la medicina. De fet, el nombre de productes biotecnològics que s'utilitzen en els àmbits del diagnòstic o la recerca biomèdica (anticossos monoclonals, proteïnes recombinants) és encara més elevat.

## INFORMÀTICA EN MEDICINA I BIOLOGIA

Entenem com a bioinformàtica la utilització d'instruments de computació en l'anàlisi, ús, emmagatzemament o captura per a la interpretació de dades biològiques. Aquesta és una disciplina que, en les darreres dècades, s'ha demostrat essencial en medicina. Actualment, la disponibilitat de bases de dades, els arbres de decisió, l'obtenció d'imatges, la telemedicina o la investigació genòmica no serien possibles sense la bioinformàtica.

Actualment, i per acord general de totes

les parts implicades, el terme *bioinformàtica* abraça tot el que fa referència a les seves utilitats clíniques, com les més pròpies de la recerca biomèdica. Tenint en compte aquesta reflexió, en la història recent de l'evolució tecnològica en el tema que ens ocupa, hi ha hagut dos elements clau en el progrés de la bioinformàtica. D'una banda, el ja mencionat Projecte Genoma Humà i les anàlisis massives de seqüències de DNA, i de l'altre, la ubiqua utilització d'Internet i dels protocols de transmissió de dades com a subtrat de les interconnexions globals. A pesar que Internet i la *world wide web* (WWW) s'utilitzen de vegades com a sinònims, ha de tenir-se en consideració que aquest darrer és només un dels múltiples serveis que pot oferir actualment Internet. La WWW fou inventada per Tim Berners-Lee, que va desenvolupar: *a)* un llenguatge d'hipertext, l'HTML, *b)* un protocol, l'HTTP, que permet transmetre arxius escrits en HTML entre navegadors (*web browsers*) i servidors i *c)* les adreces URL, que proporcionen identificadors únics per a arxius accessibles mitjançant Internet. Amb aquests elements, un navegador i un ordinador bàsic, els usuaris de la WWW tenen accés a una informació massiva, encara que no sempre ben contrastada, així com a la possibilitat de realitzar

la transmissió de tot tipus d'arxius mitjançant servidors. Grans conjunts de dades, com són les històries clíniques, dades biològiques de tot tipus, imatges mèdiques, dipòsits d'informació multidisciplinària, etc. són avui instruments que han fet canviar la disponibilitat de la informació entre els professionals de la medicina i de la biologia, entre les institucions assistencials, de recerca i de política científica.

És important recordar que la relació interpersonal que s'estableix entre el metge i el malalt és la base de l'acte mèdic. Tanmateix, però, la consulta a través d'Internet que el pacient ja efectua ara en una freqüència molt elevada de casos pot constituir un bon complement a aquesta relació. Cert és també, però, que aquesta relació en xarxa resulta insuficient i, fins i tot, la pèrdua de la confidencialitat pot esdevenir un risc considerable. En qualsevol cas, l'ús de la xarxa per fer consultes de caire mèdic és ja actualment un instrument d'utilització creixent (Kane i Sands, 1998; Brooks i Menachemi, 2006).

Aquestes àmplies aplicacions d'Internet són només una part entre les moltes altres aplicacions de la informàtica que ja s'han fet un lloc dintre de la medicina moderna. Entre aquestes, podem esmentar la telemedicina, la robòtica, el diagnòstic automatitzat, les decisions diagnòstiques arbitrades per ordinador, així com un llarg etcètera, que fan molt raonable una pregunta ben simple: seria avui possible tenir una bona medicina clínica sense la participació de la bioinformàtica?

Com ja hem comentat breument en el capítol dedicat al Projecte Genoma Humà, les anàlisis de les seqüències del DNA i l'ús posterior i extens dels microxips han condicionat l'aparició de programaris (*software*) altament específics i efectius. Les primeres bases de dades que varen aparèixer com a conseqüència del Projecte foren GenBank i EMBL, que, immediatament, varen posar

de manifest la necessitat de programes adequats per analitzar tota aquesta informació creixent. Així va néixer FASTA (abreviatura de *fast all*) per analitzar les homologies entre les seqüències del DNA. Posteriorment aparegueren BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) i la iniciativa promoguda per la Unió Europea, Grid Project. Aquest consisteix en una xarxa de supercomputadors de diferents institucions que treballen en una macroxarxa compartint prestacions i permetent comparar seqüències de DNA en segons. La bioinformàtica ha esdevingut imprescindible en la denominada *in silico positional cloning*, coneguda com la tècnica de clonatge més moderna. La generalització en l'ús de les tècniques dels microxips i les anàlisis comparatives d'expressió gènica diferencial de milers de gens a la vegada han requerit la creació de programaris extremadament potents per comparar, ordenar per densitats, per colors virtuals, o per intensitats relatives per quantificar immediatament i amb total precisió les variacions de l'expressió gènica. L'ús dels microxips de DNA s'ha traslladat ja a la pràctica clínica, sobretot per a la caracterització molecular dels diferents tipus de tumors. Aquesta caracterització és la que hauria de dur als tractaments personalitzats dels quals parlàvem a l'inici del capítol. El mateix està succeint amb la proteòmica. Aquesta ens permet obtenir amplis perfils d'expressió proteica que, en el millor dels casos, podrien ser suficientment diferents per discriminar les mostres de pacients afectats d'una malaltia dels no afectats. En el cas de la proteòmica feta en sèrum, els darrers resultats en el diagnòstic precoç del càncer d'ovari ens poden permetre, per primera vegada, diagnosticar aquesta devastadora malaltia en uns estadis molt inicials en els quals la supervivència sigui encara possible. La cristal·lografia, la ressonància magnètica nuclear o la mateixa microscòpia electrònica ens permeten ja conèixer les

estructures íntimes tridimensionals de les proteïnes i predir les seves funcions (vegeu la figura 12).

## DIAGNÒSTIC AMB LA IMATGE EN LA MEDICINA D'AVUI I DE DEMÀ

La possibilitat de veure l'interior de l'organisme humà, superant la barrera de la pell, ha estat, des de fa molts anys, una de les grans ambicions de la medicina moderna. Els inicis del que és i serà una gran opció diagnòstica cal situar-los a començaments del segle xx en el descobriment dels raigs X per part de l'alemany Roetgen. D'aquesta manera s'inaugurava una estratègia diagnòstica que ara, en la primera dècada del segle xxi, ens permet contemplar en tota la seva magnitud qualsevol racó de l'anatomia humana. El fenomen de les radiacions ionitzants associades a les impressions de plaques fotogràfiques va mostrar les seves limitacions ben aviat a pesar dels progressos tecnològics en el seu maneig. El punt d'inflexió es va produir durant la segona meitat del segle xx, quan els avenços en la informàtica varen permetre el maneig, la reconstrucció i codificació d'un gran nombre de dades radiològiques. Així, la possibilitat d'establir un sistema circular mòbil de raigs X associat als sistemes informàtics esmentats que permetien la reconstrucció en tres dimensions mitjançant els sofisticats programes de tractament de dades varen desembocar en el que ara s'anomena la *tomografia axial computada*, col·loquialment coneguda com a *escàner* o TAC (vegeu la figura 13). Seguint un plantejament similar, altres fenòmens físics com els ultrasons (vegeu la figura 14), l'emissió de positrons (TEP) (vegeu la figura 15), la ressonància magnètica nuclear (vegeu la figura 16) o l'efecte de Doppler han inaugurat maneres noves de fer «transparent» l'organisme

humà. La combinació d'algunes d'aquestes tècniques, com l'ecografia-Doppler (vegeu la figura 17), l'angiografia-TAC i ressonància-TEP (vegeu la figura 18) estan permetent valorar, ja no únicament la topografia orgànica, sinó també aspectes funcionals tals com els fluxos de volums (el sanguini, per exemple), aspectes metabòlics, etc. Així, el que va començar amb els raigs X, o imatge anatòmica pura, amb les tècniques actuals han esdevingut estudis dinàmics, funcionals i moleculars (vegeu la figura 19).

El descobriment inicial de les diferents tècniques esmentades té ja uns anys d'antiguitat. Els grans canvis en l'electrònica i la informàtica han estat els que, ja molt recentment, han fet avançar molt totes aquestes tècniques d'imatge afegint o millorant la precisió, la complexitat i sofisticació dels equips, la seva miniaturització i, fins i tot, l'abaratiment dels costos. Tot això és deu, com acabem de dir, a la combinació d'aquests fenòmens físics amb potents programaris per a la reconstrucció i tractament de les imatges.

## LA NOVA BIOÈTICA

La paraula *ètica* ve del llatí *ethica*, que, a la vegada, prové del grec *etha*, que es defineix com la part de la filosofia que tracta de la moral i de les obligacions de l'home. En una altra accepció, aquesta vegada del llatí *ethos*, o del grec *etho*, que vol dir 'costum', es refereix als aspectes morals del comportament humà. D'aquí surt el concepte d'*etologia* o *estudi del comportament animal*. En resum, l'ètica ens indica quines coses, objectes, subjectes, conductes o comportaments són moralment acceptables o no i, a més a més, ens indica el perquè de la seva acceptació o del seu rebuig.

Per *ètica biològica* o *bioètica* s'entén el conjunt de normes que regulen les activitats humanes relacionades amb el món biològic,

amb els éssers vius, des de les molècules i la cèl·lula fins a l'ésser humà complet i el seu entorn ecològic mateix. La bioètica, per tant, és de gran importància per a qualsevol collectiu social i, en el context del que volem transmetre en aquest capítol, és de gran importància en les relacions de l'home amb la medicina i amb els avenços de la biologia i les seves aplicacions al tractament dels malalts.

Aquest no és un capítol de bioètica, i per això no ens estendrem gaire en tot el que es desprèn de les línies anteriors. Nogensmenys, és important atraure l'interès del lector envers el repte que la bona praxi, tant en la recerca per si mateixa, com en les aplicacions envers la salut humana i animal o del respecte a l'entorn, ens obliga a considerar en tota la seva extensió.

La biologia i la medicina no poden mai atemptar contra la dignitat humana. Aquesta frase, però, és difícil d'interpretar, ja que la definició de *dignitat* és diferent en funció de les cultures o, senzillament, de les èpoques. Algunes practiques mèdiques o de recerca totalment acceptades en el passat són condemnades i absolutament prohibides avui dia. El concepte de dignitat de fa cent anys és comparable a l'actual? Les respostes són difícils i necessitaríem el concurs d'experts per treure bones conclusions d'aquestes preguntes. L'ètica de la recerca biomèdica en els éssers humans es basa, com ja hem dit, en el respecte a la dignitat de les persones. Aquesta ètica fou ja definida i recollida en el Codi de Nuremberg de 1947, i en la Declaració de Hèlsinki de 1964, que posteriorment fou esmenada l'any 1975 en les Pautes Internacionals per a la Recerca Biomèdica en Éssers Humans de l'Organització Mundial de la Salut.

Les temptacions i intents d'aprofitar i dirigir la recerca envers objectius èticament censurables han estat nombrosos al llarg de la història, fins i tot en la més recent. No n'esmentarem aquí, ja que són, malaurada-

ment, nombrosos, i els interessats en poden trobar fàcilment en publicacions o bases de dades especialitzades.

Els avenços científics i tecnològics ens estan permetent obrir horitzons nous. Ja hem parlat de la nova biomedicina, fruit dels nombrosos descobriments en biologia molecular, en electrònica, en informàtica, en química de materials, etc. Tot això ofereix perspectives fins ara insòlites per al futur de la humanitat (els exemples més clars són els nous tractaments mèdics que permeten guarir malalties fins ara incurables, la millora de les collites i de les espècies vegetals, de la ramaderia, de les adaptacions de plantes i animals a un entorn canviant, de la preservació del medi ambient, etc). L'amenaça contrària o negativa també existeix i és permanentment present (la guerra química, la guerra biològica, la contaminació ambiental, la superpoblació, la globalització dels interessos econòmics multinacionals pel damunt dels interessos ecològics o de respecte per l'entorn de les comunitats, l'augment del tràfic i consum de drogues, l'eugenesia o temptació de millorar l'espècie humana, etc.).

La doctora Rita Levi Montalcini, italiana sefardita, guardonada amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina l'any 1990 per la seva recerca sobre la regeneració de cèl·lules neurocerebrals, va dir: «He conegut més de vuitanta guardonats amb el Premi Nobel i us puc dir que no són ni millors ni pitjors que la resta dels mortals. Crec que el més important és que les persones visquin en harmonia amb els seus principis ètics».

El repte és a les nostres mans. Tenim la llibertat de decidir i actuar conseqüentment (vegeu la figura 20).

## CONCLUSIONS

En aquest curt capítol hem volgut comunicar-vos els darrers avenços que la ciència

i la tècnica ens han estat brindant en les dècades recents i que tenen i tindran una gran repercussió en la millora de la medicina en el segle XXI que acabem d'encetar. Hem volgut ser concrets i clars, divulgadors, però no exhaustius. La ciència avança a una velocitat impressionant i fóra pretensions pretendre saber de tot i poder parlar de tot amb precisió. Nogensmenys, el present text, conjuntament amb les imatges acompanyants en suport electrònic, donen, al nostre entendre, una visió del més important que està succeint en ciència i tecnologia aplicada a la biomedicina.

Com dèiem al principi, és un privilegi, com a metges i investigadors que som, trobar-nos fent recerca i, per tant, situats, amb humilitat i conscients del poc que som, al límit del coneixement. Un dels darrers grans científics de tots els temps deia que no es podia ser un bon científic si no s'era humil. Deia quelcom així: «Nosaltres, com a científics, només podrem fer una petita o mínima contribució a la ciència. En el millor dels casos, serem capaços de comprendre'n una altra petita porció. Però el que queda, segueix essent immens». La ciència és massa extraordinària, gran, complexa, bonica, delicada, difícil, i no pot ser contemplada des de l'arrogància ni la prepotència. Aquesta humilitat amb la que creiem que s'ha de contemplar la ciència ha d'anar sempre acompanyada de la humanitat necessària, que ens ha de fer reflexionar sobre tot el que us hem explicat que es pot esdevenir en el context del segle XXI. Diem això perquè de poc serviran aquests fantàstics avenços si, com a civilització, no som capaços de resoldre els problemes més urgents i mortífers que encara pateix una gran part de la població del món. Ens referim sobretot als problemes que no requereixen alta tecnologia per ser resolts, només la generositat, comprensió i, també, probablement, la caritat.

No és comprensible que, en aquest inici del que serà sens dubte el millor segle de

la nostra història des del punt de vista tecnològic, un terç de la població mundial no tingui encara accés a l'aigua potable, que un 20 % d'aquesta població passi encara gana mentre que en el primer món hem de llençar el menjar que ens sobra a causa de la competitivitat dels mercats. Un altre 30 % viu amb poc menys d'un euro al dia o ha de fugir dels seus països per persecucions o senzillament, perquè no es pot mantenir. La ciència, com hem exposat, avança amb una rapidesa esfereïdora, mentre que els hospitals altament tecnificats (i, per tant, de cost molt elevat) es col·lapsen per fer funcions socials d'acollida als vells que no troben el caliu, ni l'atenció ni la cura necessàries que es mereixen en els entorns que els correspondrien (família, llars d'avis, cases d'acollida, etc.). El mateix succeeix amb els milions de ciutadans que no es poden valdre per si mateixos i es troben desatesos i sense capacitat de viure una vida digna.

Finalment, i també lluny de l'exacerbació tecnològica que admirem i desitgem, hem de reflexionar i manifestar que hem de garantir, com a metges, científics, investigadors, ciutadans i éssers humans, que les vides que arriben biològicament al seu final, ho puguin fer, per a tothom, acompanyades de la dignitat que cadascú ha merescut en vida. Aquest és, encara, també un tema molt important pendent de resoldre (vegeu la figura 21).

## BIBLIOGRAFIA

- BALTIMORE, D. (1990). *Molecular Cell Biology*. Nova York: Scientific American Books.
- BINDER, E. B.; HOLSBOER, F. (2006). «Pharmacogenomics and antidepressant drugs». *Ann. Med.*, 38: 82-94.
- BROOKS, R. G.; MENACHEMI, N. (2006) «Physicians' use of email with patients: factors influencing electronic communication and adherence to best practices». *J. Med. Internet. Res.*, Mar 24, 8(1): e2. PMID: 16585026 [PubMed, indexat per a MEDLINE]

- KANE, I.; SANDS, J. (1998). «Guidelines for the clinical use of electronic mail with patients». *Am. Med. Inform. Assoc.*, 5: 104-111.
- LANDER, E. S. [et al.] (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature*, 409: 860-921.
- MCCOY, M. S.; TOOLE, J. J.; CUNNINGHAM, J. M.; CHANG, E. H.; LOWY, D. R.; WEINBERG, R. A. (1983). «Characterization of a human colon/lung carcinoma oncogene». *Nature*, 302: 79-81.
- MENACHEMI, M. J. (2006). «Physicians' use of email with patients: factors influencing electronic communication and adherence to best practices». *Med. Intern. Res.*, 24: 1.
- SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S.; VALLE, D. (1989). *The metabolic basis of inherited diseases*. Nova York: McGraw-Hill.
- STEIMER, W.; MULLER, B.; LEUCHT, S.; KISSLING, W. (2001) «Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy». *Clin. Chim. Acta*, 308: 33-41.
- VARMUS, H.; WEINBERG, R. A. (1993). *Genes and the biology of cancer*. Nova York: Scientific American Books.