

L'EVOLUCIÓ DE LA RECERCA SOBRE LA SANG

J. Bernard

Les investigacions sobre la sang, tals com l'observació i tractament de leucèmics, anèmics, etc., han dut a grans descobriments que faciliten la comprensió de la cancerització i que han obert nous camins quant al trasplantament d'òrgans. Jean Bernard, President del Comitè Nacional francès d'ètica per les Ciències de la Vida i de la Salut, ens en parla.

La recerca mèdica avança a través de dues vies diferents. La primera abasta des de la biologia fonamental fins a les aplicacions terapèutiques. Una segona via s'estén de les observacions clíniques cap al que és fonamental.

Us proposo de seguir aquesta segona via i d'il·lustrar-la amb alguns exemples. Se'm perdonarà d'emprar-ne de la meua disciplina, l'hematologia.

El títol del primer capítol podria ser "De l'illa de Grenada a la patologia molecular".

La història comença a Chicago, el 1910, quan **James Herrick** va descobrir glòbuls rojos amb forma de falç a la sang d'un estudiant negre nascut a l'illa de Grenada. Quinze anys més tard, es produeixen dues constatacions importants. L'anèmia no es troba aïllada; forma part d'una gran malaltia familiar,

hereditària, geogràfica. El desordre depèn de factors físico-químics i, sobretot, de l'oxigenació.

LES INVESTIGACIONS SOBRE L'HEMOGLOBINA

Així eren anunciats els grans descobriments de **Pauling i Itano** (1949). La malaltia és definida per una anomalia de l'hemoglobina, una anomalia hereditària de l'estructura bioquímica de l'hemoglobina. Aquesta anomalia és, aparentment, molt petita: la substitució d'un aminoàcid per un altre. Aparentment, perquè la conseqüència n'és una malaltia mortal.

D'aquesta manera es va susci-

tar el concepte de patologia molecular que, substituint el mètode anatomo-clínic de **Laënnec**, transforma el raonament mèdic. Els dolors i males-tars, la febre, tots els turments que pateix el pacient, les hipertòfies i les atrofies, tots els desordres clínics coneguts amb el nom de malalties, estan lligats a desordres bioquímics fonamentals, a canvis de la constitució molecular dels elements que formen la matèria vivent.

D'una banda es troben els admirables progressos de la biologia molecular, i, de l'altra, l'absència d'aplicacions terapèutiques, i els centenars de milers, els milions d'infants i d'adolescents que s'han endut les malalties de l'hemoglobina.

El temps de la decepció ha acabat. Darrerament i després de trenta anys d'estancament, ha arribat l'esperança de la

prevenció i del tractament eficaç.

En primer lloc, gràcies al mètode eugenètic és possible de fer un cens precís de portadors heterocigots d'hemoglobina anormal, i d'assabentar-los dels perills que per a llur descendència representa la unió amb un altre portador heterocigot.

Però, sobretot, a causa de tres mètodes més nous, més precisos.

1. Poc abans del naixement, per la introducció en la circulació del fetus de cèl·lules hematopoiètiques alogèniques, amb l'esperança de crear un quimerisme hematopoiètic capaç de limitar els perills de la hemoglobinosi.

2. Als primers mesos de l'embaràs. El diagnòstic prenatal és ara possible a partir de la 12ena setmana. Permet d'informar molt aviat els pares.

3. El geni genètic, emprant mètodes directes per tal de transformar el genoma de les cèl·lules del moll de l'os, o bé emprant mètodes indirectes, com els que ja han estat aplicats i que afavoreixen la producció d'hemoglobina fetal.

Aquests diferents mètodes no s'oposen, es complementen. És raonable de preveure per al proper mig segle una disminució i, probablement, la desaparició de les malalties de l'hemoglobina, responsables de tants infortunis a l'Àfrica, Amèrica, Àsia, i a les costes del Mediterrani. Ara mateix, ja, la temible talassèmia recula allà on aquests mètodes han estat aplicats (Sardenya, Xipre); la gravetat i la freqüència n'han estat reduïdes.

L'estudi de les malalties de l'hemoglobina no tan sols ha inspirat la patologia molecular i les esperances de prevenció sinó que ha fet també possible el reconeixement de les relacions entre l'hemoglobinosi S i el paludisme, i la definició del polimorfisme equilibrat. Amb dues conseqüències:

1. entre els homes no hi ha desigualtats, sinó diferències.
2. el mestissatge és avantatjós.

D'aquesta manera, la biologia

moderna destrueix les teories racistes, tant les paleo-racistes com les neo-racistes.

EL TUMOR DE BURKITT

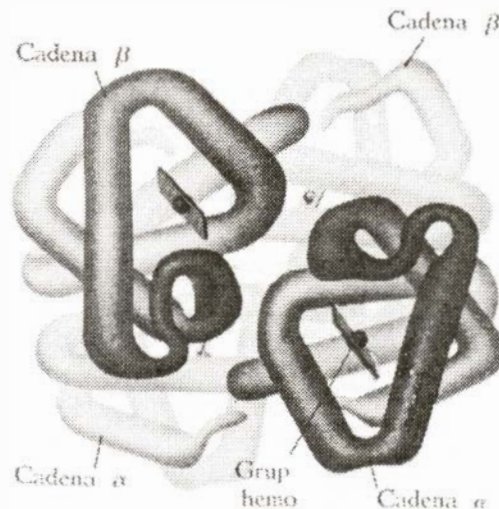
Ex Africa semper aliquid novi. D'Àfrica sempre ens ve alguna cosa nova, escrivia fa divuit segles Plini el Jove.

Quedem-nos, doncs, a l'Àfrica. Més concretament a Uganda. Uganda és el país de les

estat dibuixada per Stanley i Livingstone en els marges dels seus llibrets de viatge). Va establir, després de nombrosos safaris, que la freqüència del tumor depenia de factors geogràfics, i que només apareixia en certes condicions de temperatura i d'higrometria.

Les recerques inspirades per les descobertes de Burkitt mostren que la suma de diversos factors és la responsable del tumor anomenat de Burkitt. Els quatre factors eren:

1. Un virus de tipus herpes, isolat per Epstein i Barr: el virus E.B.



Estructura quaternària de la molècula de l'hemoglobina.
(De R.E. Dickerson i I. Geis, a The Structure and Action of Proteins).

fontes del Nil i del llac Victòria. És un estrany país de lleons, de girafes i de lluites tribals. Denis Burkitt, un cirurgià anglès, treballa a Kampala, la capital d'Uganda, des de l'acabament de la Segona Guerra Mundial. Com Fleming, Burkitt és discret i modest; s'assembla als jardiniers sexagenaris que tallen rosers en alguna avinguda de Sussex.

La descoberta de Burkitt és el fruit d'una sola observació clínic, sense microscopi ni estris de radiologia.

Burkitt s'adonà de la freqüència del tumor de mandíbula entre els infants africans (la deformació de la cara havia ja

2. L'hematozoari del paludisme.
3. Una anomalia cromosòmica en el cromosoma 8.
4. Un nivell sòcio-econòmic baix.

Els treballs de Pasteur estableixen, pel que fa al càncer, un pluralisme de causes. El concepte pluralista i geogràfic ha estat confirmat posteriorment per l'estudi del càncer de coll, dut a terme a la Xina meridional, i per l'estudi de les leucèmies al sud del Japó i a les illes del Caribe.

Ben lluny de les sabanes africanes, dels mars de la Xina i de les Antilles, els investigadors

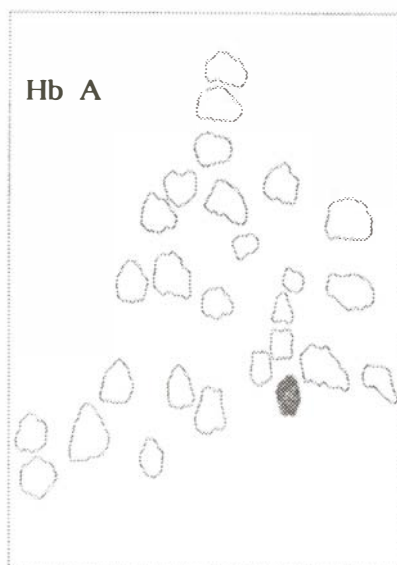
dels Estats Units s'esforcen, en llurs ben equipats laboratoris, en comprendre les raons i mecanismes de la transformació cancerosa. Llurs treballs no es dediquen exclusivament a les cèl.lules de ratolí, sinó que també contempen les cèl.lules humanes. La cèl.lula normal obeeix ordres, regulacions, madura i mor, mentre que la cèl.lula cancerosa és anàrquica, immadura, immortal.

Se sap des de fa molt de temps que els àcids nucleics juguen un paper important pel que fa a la transformació cancerosa. El que és nou és el descobriment de seqüències específiques que governen la transformació cancerosa. Aquests fragments, anomenats oncogens, són els gens responsables del desenvolupament tumoral.

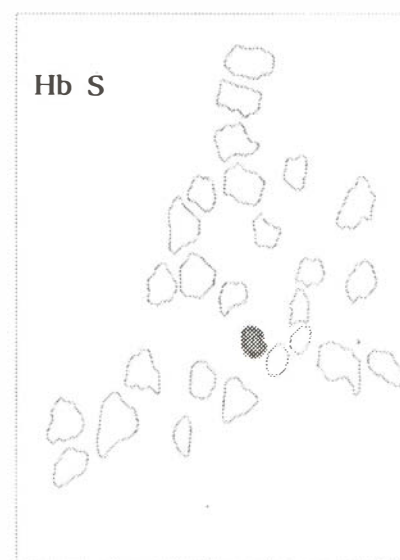
Els oncogens existeixen en les cèl.lules humanes normals, en les dels mamífers, i potser en les de tots els éssers vius, com per exemple les algues, llevats, etc., des del començament dels temps. Intervenen en l'estat normal, en la diferenciació. Probablement, i degut a llur plasticitat, han jugat un paper molt important en l'evolució. En certes condicions patològiques provoquen el càncer. El càncer és, potser, el preu que hem de pagar per aquesta plasticitat que ens ha permès d'esdevenir Homo sapiens. Comencem a conèixer com els oncogens indueixen el canvi de diverses proteïnes anormals de la membrana cel.lular, que esdevenen característiques de la cèl.lula cancerosa.

Hom comença a sospitar com els virus canvien llur patrimoni amb el del gen en un cicle infernal, i com els verins i radiacions transformen un gen normal, element de la cèl.lula, en un oncogen, agent del càncer. Es comencen a percebre els mecanismes d'alteració d'aquests gens, quines en són les seqüències necessàries, i a sospitar que existeix una unitat d'acció darrera la diversitat de causes. Aquesta unitat d'acció podria associar-se a dos esdeveniments successius, a l'acció conjunta o successiva de dos oncogens.

Diversitat, pluralisme de factors exteriors, necessitat de dos esdeveniments successius, unitat



Mapes peptídics dels pèptids de l'hemoglobina A i de l'hemoglobina falciforme. El pèptid que apareix desplaçat conté l'aminoàcid genèticament substituït. (C. Baglioni)



profunda; aquesta és, en l'estat actual del coneixement, la gènesi del càncer.

Aquestes dues recerques, la recerca artesanal africana de **Burkitt** i la recerca refinada a nivell molecular dels investigadors nord-americans i europeus, acaben de retrobar-se. El tumor de **Burkitt** ha proporcionat a l'estudi dels oncogens una de llurs primeres aplicacions i motivacions. No és suficient l'afirmació que existeixen quatre factors responsables del tumor; cal encara precisar-ne la jerarquia i les respectives interrelacions. Aquestes precisions comencen a ser conegudes. Per exemple, ha estat reconegut el gen anomenat c-mas que, a partir del cromosoma 8, sofreix diverses translocacions cap als cromosomes 14, 2 i 22.

Aquests treballs no són solament especulatiu. A partir d'aquest moment, diversos governs africans que lluiten contra el paludisme tot elevant el nivell socio-econòmic de la població, han aconseguit la disminució del tumor de **Burkitt**.

A partir d'ara, a nombrosos laboratoris d'ambdós marges de l'Atlàntic, els investigadors s'esforcen en comprendre millor els mecanismes de l'activació ectòpica d'un gen normal. Els pro-

gressos que se n'esperen, permetrien útils mesures de prevenció.

LES FUTURES POSSIBILITATS DE LA MEDICINA

La medicina assumeix quatre funcions: la destrucció de teixits malalts, llur reemplaçament, la correcció d'un desordre i l'acció sobre una causa.

Durant un temps molt llarg, ha quedat limitada a les dues primeres funcions, i encara d'una manera imperfecta.

La destrucció de teixits malalts ha estat, durant un llarg període de temps, una tasca grollera: des de l'amputació d'un membre o d'un òrgan alterat, a les radioteràpies i quimioteràpies, que destruïen, no solament les cèl.lules canceroses o leucèmiques, sinó també nombroses cèl.lules sanes.

Ben aviat esdevindrà específic, ja sigui per l'ús de medicaments que actuen selectivament sobre les cèl.lules leucèmiques (l'asparaginasa en fou el primer

exemple), ja sigui per l'ús de vectors, tals com els anticossos monoclonals, que transporten selectivament els medicaments sobre les cèl·lules leucèmiques.

Cames de fusta, dents d'or i nassos de cuir com a òrgans artificials, transfusions sanguínies i empelts d'òrgans; són nombrosos els exemples de substitucions, de suplementos. Gràcies als admirables esforços dels nefròlegs, i particularment de l'escola francesa, el ronyó artificial i els trasplantaments de ronyó han esdevingut mesures terapèutiques freqüents. El trasplantament de moll de l'os transforma el pronòstic de les aplàsies medul·lars greus. El trasplantament cardíac és també una terapèutica útil, emprada raonablement.

Els òrgans artificials són els testimonis d'un període de la medicina que ofereix uns grans serveis, però que desapareixeran probablement amb els grans progressos que hom espera.

I hom els espera, principalment, en dos camps: el fisiològic i l'etiòlògic.

Aquestes dues vies van ser obertes al segle XIX: la via fisiològica, per **Claude Bernard**, i l'etiòlògica, per **Pasteur**.

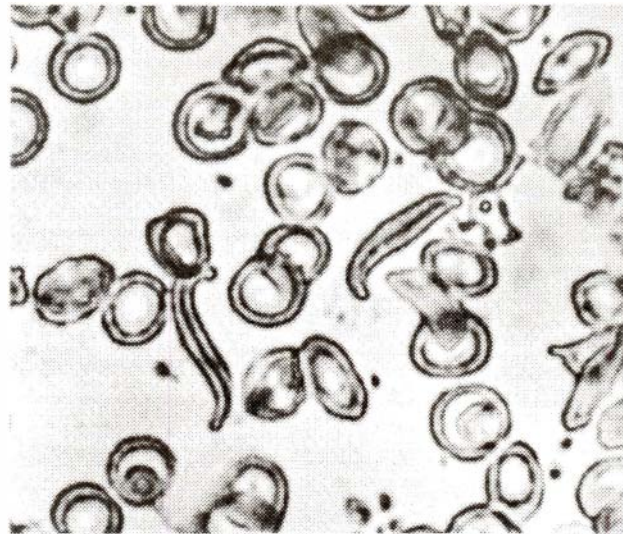
La revolució mèdica que vivim ve definida, primordialment, pel desenvolupament ieixamplament d'aquestes vies.

Quant a la fisiologia i a la rigorosa definició dels desordres, trobem:

L'hematòleg de 1950 era un artista que classificava les anèmies segons matisos de la pal·lidesa.

L'hematòleg d'avui és un fisiòleg que vol, primer de tot, comprendre el mecanisme de l'anèmia, i trobar-hi les deficiències: insuficiència en la construcció, excés de destrucció o degradació de glòbuls rojos; arriba a definir, amb el rigor de la patologia molecular, el desarranjament enzimàtic de les hemoglobines, de les proteïnes de membrana, responsable de la malaltia.

El neuropsiquiatra de 1950 era un orador que interrelacio-



Fotomicrografia de glòbuls rojos on se'n poden apreciar alguns amb forma de mitja lluna, típics de l'anèmia falciforme.

nava brillantment la metafísica, l'anàlisi i l'eloqüència.

El neuropsiquiatra d'avui dia és alhora físic, químic, i anatomista que progressa remarcablement en el coneixement dels desordres bioquímics que defineixen les malalties de l'esperit.

Ara, quant a l'etiologia. Edip pot millorar gràcies a la descoberta del desarranjament químic que defineix el seu complex i també gràcies a la millora de les complicades relacions que el lliguen amb la seva mare.

Una gran corrent de la medicina contemporània té per objecte la recerca, ja no de la causa, sinó de les causes de les malalties. Aquesta recerca uneix metges, biòlegs, antropòlegs i sociòlegs. Té en compte dades molt variades. D'aquesta manera, en l'origen d'un càncer de coll dels xinesos de Canton, trobem: 1. un virus; 2. el fet de pertànyer a un grup tissular HLA especial; 3. la presència de peix salat i sec en la dieta. Una de les funcions de la medicina del nostre temps és la de lluitar contra l'egoisme occidental i la de repetir als governs responsables les informacions i advertiments massa sovint oblidats.

D'aquesta manera, i inspirats per la revolució que vivim, es poden definir els trets de la medicina de demà.

Aquesta serà, després de

milennis d'impotència, eficaç i capaç d'alleujar la infelicitat de l'home. Serà previsor, anunciadora d'impotències i preventiva, i impedirà sovint les malalties; es trobarà constantment lligada a d'altres ciències, rebent llurs ajuts i indicant nous problemes, com els que actualment són matèria dels comitès d'ètica (dissociació entre amor i funció de reproducció, el 'geni' genètic, etc.).

Aquesta medicina serà universal: l'estudi del tumor de l'infant africà ajuda en la prevenció i tractament dels càncers d'Europa i nord-Amèrica; les recerques dutes a terme als laboratoris d'Europa i nord-Amèrica sobre la immunologia de les parasitosis, hauria de permetre, en un futur no massa llunyà, la preparació de vacunes destinades a protegir les poblacions africanes. Aquesta medicina serà, en resum, individual; considerarà cada home com a diferent dels altres, únic i irremplaçable. La medicina, comprat i debatut, concerneix l'home, un home.

Jean Bernard