

INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
de la
REAL ACADEMIA
NACIONAL
DE
FARMACIA



2003

VOLUMEN LXIX

Núm. 3

Publicación trimestral

Domicilio de la Academia

FARMACIA, 11

28004 MADRID

Células troncales humanas: aspectos científicos y éticos. Presentación*

JUAN-RAMÓN LACADENA

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

El establecimiento de cultivos celulares humanos en el laboratorio, es una esperanza para la Medicina regenerativa del futuro, de ahí la importancia de la investigación con células troncales embrionarias (células ES) y adultas (células AS) cuya eficacia clínica y valoración ética son diferentes.

En un ámbito de diálogo y deliberación, la Bioética trata de hacer juicios de valor sobre los hechos biológicos y biomédicos. Para tratar los aspectos científicos y éticos de la utilización de las células troncales, la Real Academia Nacional de Farmacia, organizó una sesión científica en la que se planteó si existen paradigmas plurales en relación con la visión ontológica y ética del embrión humano (Dr. Carlos Alonso Bedate), la racionalidad terapéutica en la Medicina regenerativa con células troncales embrionarias y adultas (Dra. Natalia López Moratalla) y los mitos y realidades de su aplicación terapéutica (Dr. Pedro Cuevas Sánchez).

Palabras clave: Células troncales embrionarias (ES).— Células troncales adultas (AS).—Terapia celular.—Medicina regenerativa.—Estatuto del embrión humano.

SUMMARY

Human stem cells: ontological and ethical approaches.

Human tissue cultures obtained from embryo stem cells (ES) and adult stem cells (AS), are of the greatest importance for regenerative Medicine. Clinical efficiency and ethical values involved are different.

In a bioethical context, the National Royal Academy of Pharmacy organized a scientific meeting to analyse and discuss the plural paradigms of the ontological and ethical approaches of the human embryo and the rationality and realities (truth versus myths) of the therapeutical applications of stem cells research in regenerative Medicine.

* Sesión Científica celebrada en la Real Academia Nacional de Farmacia el día 27 de marzo de 2003

Key words: Embryo stem cells (ES).— Adult stem cells (AS).— Cell therapy.— Regenerative Medicine.— Status of the human embryo.

La Real Academia Nacional de Farmacia no podía estar ajena a la problemática que ha planteado, tanto en la comunidad científica como en la sociedad, la investigación con células troncales humanas embrionarias y células troncales adultas y su posible aplicación en la terapia celular de la Medicina regenerativa del futuro. Aunque en el lenguaje coloquial está muy extendido el uso del término “célula madre”, yo he preferido usar el término “célula troncal” como traducción más correcta del original inglés “*stem cell*”. De hecho, la Real Academia de la Lengua, en su Diccionario de la Lengua Española (22ª edición, 2001), incluye la acepción de “célula madre” como “la que se reproduce dando lugar a dos o más células hijas” mientras que incluye el término de “célula troncal” como “célula indiferenciada que puede dar lugar a distintos tipos de tejidos...” Por su parte, en el Vocabulario Científico de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (3ª edición, 1996) se incluye el término “célula tronco” como sinónimo de “célula pluripotencial” o “célula pluripotente”, pero no incluye “célula madre”.

El establecimiento de cultivos celulares de tejidos humanos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos, incluso, imposible al día de hoy. Por ello, desde el punto de vista clínico sería innegable el avance que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran obtener en el laboratorio cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso, de órganos.

En este contexto, no cabe duda que el uso de las células troncales puede resultar fundamental. Por *célula troncal* se entiende *cualquier célula que tiene la doble capacidad de dividirse ilimitadamente y de dar lugar a diferentes tipos de células especializadas*. De acuerdo con esta segunda capacidad, las células troncales pueden ser totipotentes, pluripotentes y multipotentes, en razón a su mayor o menor versatilidad o potencialidad, tal como se definen a continuación:

- *Célula totipotente*: Célula troncal que tiene la capacidad de diferenciarse en el embrión y en tejidos y membranas extraembrionarias. Las células totipotentes contribuyen a todos los tipos celulares

de un organismo adulto. La *totipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a un individuo completo tras un proceso de desarrollo normal. Las células totipotentes de un embrión muy temprano tienen la capacidad de diferenciarse en membranas y tejidos extraembrionarios, en el embrión y en todos los tejidos y órganos postembrionarios. Parece ser que en el embrión humano solamente son totipotentes los blastómeros hasta el estadio de mórula de 16 células.

- *Célula pluripotente*: Célula troncal presente en los estadios tempranos de desarrollo embrionario que puede generar todos los tipos de células en el feto y en el adulto y es capaz de autorrenovación. Las células pluripotentes, sin embargo, no son capaces, en principio, de desarrollarse en un organismo completo. La *pluripotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a varios linajes celulares o tejidos diferentes. Las células troncales embrionarias (células ES) presentes en la masa celular interna del blastocisto humano son pluripotentes, pero no totipotentes; es decir, pueden originar distintos tejidos u órganos pero no dar lugar al desarrollo completo de un embrión porque no pueden producir las membranas y tejidos extraembrionarios necesarios para el proceso de gestación.
- *Célula multipotente*: Célula troncal presente en los tejidos u órganos adultos que tiene una capacidad limitada de reactivar su programa genético como respuesta a determinados estímulos que le permiten dar lugar a algunos, pero no todos, los linajes celulares diferenciados. La *multipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a alguno, pero no todos, los linajes celulares. Algunas células troncales presentes en tejidos u órganos adultos son multipotentes. A veces se utiliza el término *plasticidad* como equivalente a multipotencia.

Hay varias clases de células troncales (*embrionarias, germinales embrionarias, adultas*) cuya eficacia en el establecimiento de cultivos de tejidos en el laboratorio y sus valoraciones éticas y jurídicas son diferentes.

En un ámbito de diálogo y deliberación, la Bioética trata de hacer juicios de valor sobre los hechos biológicos y biomédicos. La UNESCO,

en su Declaración Universal de 1997 sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, hacía repetidas llamadas a la importancia de la Bioética, ya fuera en la educación de la Sociedad a todos los niveles ya fuera en la constitución de los Comités de Bioética de diferente rango, desde el institucional al nacional, sin que ello suponga merma en la libertad de investigación que –como señala la propia Declaración– emana de la libertad de pensamiento y asegura el progreso del saber. La Bioética es un diálogo plural, como plural es la sociedad civil, por ello es importante que todos estemos dispuestos a razonar y a dialogar. Como se ha dicho muchas veces, para hacer una buena Bioética hay que partir de buenos datos científicos: esta es la razón por la que la Real Academia Nacional de Farmacia ha creído conveniente organizar esta sesión científica.

Para tratar de los aspectos científicos y éticos de la utilización de las células troncales actuarán en esta sesión científica el Dr. Carlos Alonso Bedate (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC, Madrid) quien planteará si existen paradigmas plurales en relación con la visión ontológica y ética del embrión humano. Por su parte, la Dra. Natalia López Moratalla (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra) se referirá a la racionalidad terapéutica en la Medicina regenerativa con células troncales embrionarias y las células troncales adultas. Finalmente, el Dr. Pedro Cuevas Sánchez (Departamento de Investigación, Hospital Ramón y Cajal, Madrid) analizará críticamente los mitos y las realidades de la aplicación terapéutica de las células troncales adultas y embrionarias.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) LACADENA, J.R. (2001) Células troncales humanas. *Moralia*, 24:425-468.
- (2) LACADENA, J.R. (2002) Células troncales embrionarias humanas: Fines y medios. En (J.J. Ferrer y J.L. Martínez, eds.) *Bioética: un diálogo plural* (Homenaje a Javier Gafo Fernández S.J.), Publ. Univ. Pontificia Comillas, Madrid, pp. 117-152.
- (3) LACADENA, J.R. (2002) *Genética y Bioética*. (Cap. 2), Col. Cátedra de Bioética, Univ. Pontificia Comillas, Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao

Una visión ontológica del embrión humano: ¿Existen paradigmas plurales?

CARLOS ALONSO BEDATE S.J.

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM

En un artículo publicado en *Science* (1998) dice John Zimann que "hace 50 años, cuando llegué al campo de las ciencias raramente se hablaba de temas éticos entre los científicos, no porque no existiesen tales hechos o porque a los científicos no les interesaran los problemas éticos, sino porque esos temas no entraban en el discurso ordinario del científico". En la actualidad los temas éticos ocupan las primeras páginas de los periódicos y promueven debates sin precedentes, que llegan a ser con frecuencia promotores de violentos enfrentamientos ideológicos. Es verdad que en general los presupuestos que generan tales discusiones están basados en situaciones y paradigmas divergentes, pero si examinásemos con detenimiento los presupuestos veríamos que estos no son tan diferentes como aparentan, sino que la toma de posturas estratégicas previas hace que las discusiones no caminen por las sendas de la racionalidad dialogante y deliberativa sino que se quiera mantener una situación confusa al mismo tiempo que monolítica, llena con frecuencia de inseguridades y temores.

Desde el momento en que el hombre empezó a hacerse preguntas sobre el origen y evolución de las realidades presentes en el Universo, ha tenido como obsesión dilucidar cuales son los mecanismos que pueden explicar la existencia de las realidades vivas y no vivas y el por qué de la existencia de las cosas y de la complejidad de los fenómenos que vemos. Así, a lo largo de la historia del pensamiento humano se han desarrollado fundamentalmente dos teorías para explicar el origen de los organismos vivos y de su complejidad. Una de las teorías colocaba no solo el origen del mundo en una realidad trascendente a las realidades mismas sino que reclamaba que el ser óntico de cada una de esas realidades debía ser explicado por la intencionalidad que esa realidad trascendente atribuía a cada una de ellas: Las realidades dependen y son sustentadas en su ser por esa realidad trascendente. La segunda teoría manifestaba que tanto la razón

del origen como la razón de la complejidad creciente de esas realidades radicaba en una “dínamis” interna que estaba presente en cada una de ellas: Las realidades dependen, son sustentadas y pueden explicarse por si mismas.

Con respecto a la morfogénesis de las realidades biológicas, sobre todo de los organismos superiores, también se han formulado, entre una gran variedad, dos hipótesis extremas que querían explicar y dar soporte conceptual a la existencia de las enormes complejidades que podían adquirir los seres vivos durante los procesos morfogenéticos. Todas estas hipótesis tenían como punto de partida una observación incontrovertible: Unos elementos extraordinariamente simples dan lugar a otros extraordinariamente complejos que acontecen y aparecen al transcurrir el tiempo. ¿Quién o qué dirige el proceso?. ¿Existe ese quién o ese qué?. Que de elementos simples se originan entidades complejas parecía obvio, pues ocurría. Pero, ¿cómo?.

Los paradigmas explicativos del origen de los seres vivos y en concreto del hombre no podían situarse sino en dos campos: o existía un principio, no traducible a términos físicos que contenía en sí la complejidad del término que actuaba como elemento rector del proceso de generación o debería postularse un elemento, sí convertible a términos físicos, capaz de dirigir el proceso generativo de la complejidad. En este último caso debía postularse que el elemento simple lo era sólo en apariencia, pues debía contener lo complejo. Ambas teorías tenían en común invocar un principio rector director de los procesos. La diferencia entre ambas teorías radicaba en que mientras que en una de ellas ese quien o ese qué no era diferente de la realidad material, en la otra ese quien o ese qué se situaba dentro de ella misma pero sin ser de su misma naturaleza. Por tanto ambas teorías divergían radicalmente en cuanto a la naturaleza del principio rector que dirigía los procesos de cambio. Si la realidad directora de los procesos pertenecía al ser individual sin identificarse físicamente con él había que postular que ese principio vital estaba/sin estar en ella y era de naturaleza material pero no materia. En esta hipótesis el nacimiento de la complejidad no parecía presentar ningún problema conceptual dado que el elemento rector no material poseía la capacidad intrínseca de dirigir el proceso generador de esa complejidad. La forma según la definió Aristóte-

les o el principio vital para los seres animados poseía esa capacidad. El principio vital poseía la complejidad del término antes de su existencia aunque de otra forma, era su causa eficiente y final. Para la teoría basada en la hipótesis de que la materia poseía una “dínamis”, que era también materia se planteaba un problema muy serio: No se podía concebir que una estructura no compleja o de baja complejidad pudiera dar origen a otra realidad de complejidad muy superior. Menos aún se entendía cómo podía ocurrir ese fenómeno.

En realidad el problema radicaba en que no existía un concepto o paradigma capaz de dar razón de los fenómenos de transformación y del nacimiento de cualidades ónticas nuevas inexistentes con anterioridad. Por eso muchos autores optaban por la idea de que en el elemento original, que daba lugar a la complejidad del término, éste ya estaba aunque de forma no desvelada. Las interacciones, fundamentalmente, con el ambiente explicaba la aparición de las individualidades. El sujeto origen debía contener de alguna forma al término al que daba lugar. El concepto de crecimiento progresivo de una realidad si era formalizable. La aparición de fenómenos nuevos complejos no existentes en la realidad original, es decir la transformación, no lo era. Lo más congruente en esas circunstancias era proponer que las realidades de gran complejidad no eran sino la actualización fenoménica de lo que la entidad era en origen. Así, el proceso de generación no era sino la continua actualización fenoménica del contenido del elemento origen. En realidad, no había distinción entre crecimiento y desarrollo. Por esta razón la única diferencia existente entre una estructura compleja dada y la simple de la que procedía no era sino aparente. No había diferencia sustancial o de ser entre ambas. Las estructuras complejas estaban contenidas en potencia en el origen. Esa potencia que tenía el origen, sin embargo, era algo mas que “puro poder ser” pues contenía el término en potencia. En este supuesto el término complejo no era actualización del “poder ser” sino actualización modificada de lo que ya era. Lo simple era la potencia de lo complejo.

¿Existiría algún elemento material que contuviera los planos de la realidad, término de la generación?. Caso de no encontrarlo parecía obvio que se debería postular la existencia de un factor, fuera de la propia materia físicoquímica, no traducible a esos términos que poseyera la capacidad

de dirigir el proceso de desarrollo. De lo contrario habría que aceptar teorías cercanas a la teoría del homúnculo que afirmaba que el hombre estaba contenido en la cabeza del espermatozoide y que únicamente, a lo largo de su historia embriológica, se desvelaba su contenido, o la hipótesis que apelaba a la existencia de un “principio vital” externo a la materia. La hipótesis del homúnculo era totalmente congruente y era lógico que al cigoto se le diera el nombre de verdadero embrión. La tensión entre los espiritualistas y los propulsores de la “dínamis” material estaba servida. No había más remedio que buscar la entidad rectora del desarrollo para poder salir de un punto muerto que por otro lado no conducía sino a una discusión estéril. No parecía que se pudieran diseñar experimentos para comprobar la existencia del espíritu o “principio vital”. Habría que diseñar experimentos para comprobar la existencia de la “dínamis”, pero con una condición: que contuviera la complejidad del término.

Puesto que el concepto de emergencia de cualidades ópticas nuevas a partir de otras simples no es fácilmente inteligible, escribe Nicolas Jouve que prácticamente, no existen diferencias entre lo que dijera Aristóteles en el siglo IV A.C y lo que escribieron o dijeron los grandes autores del siglo XVI sobre el desarrollo puesto que para los autores de todo este periodo los seres vivos no se reproducen, son engendrados”. Aún para el mismo C. Darwin los espermatozoides debían contener emisiones procedentes de todos los órganos adultos en forma de partículas o gémulas que por transmisión darían lugar a la formación posterior de células con las mismas características de los organismos de donde procedían.

Un giro decisivo, desde el punto de vista del pensamiento, lo dio Oswal al afirmar que “la herencia debía tener un soporte químico” y muy particularmente Mazia en 1952 al afirmar que “El DNA “no hacía nada sino simplemente servir de molde para la síntesis de moléculas”. Boivin concluiría que el DNA actúa como un “código” y que los procesos celulares se llevan a cabo a través del desciframiento de una información contenida en una molécula química. Todas estas propuestas eran constantemente rechazadas porque lo simple no podía dar origen a lo complejo. Así, a pesar de la existencia de razones a favor de que los ácidos nucleicos fueran los depositarios de la herencia, por razones difíciles de entender, se descartó que constituyeran el material hereditario. ¿Cómo una molécula aparentemente inactiva que no tenía las característi-

cas de las proteínas podría ejercer una función biológica tan específica y rectora como ser el marco de referencia de realidades complejas?.

Los trabajos de los biólogos y químicos Boivin y Chargaff y los de la escuela de los fisicoquímicos Wilkins, Franklin y Pauling prepararon el camino para la propuesta de Watson y Crick. De hecho, Chargaff habla del DNA como una molécula con casi infinitas posibilidades de contener diferentes informaciones en su secuencia de bases. Finalmente, Watson y Crick en su famoso trabajo afirman que “no se nos escapa que la estructura del DNA debe cumplir la función de copia del material genético, o material del cual se copian las estructuras que van a originar los seres vivos”. Nació un dogma en Biología: El DNA codificaba, el RNA transportaba la información leída en el DNA, las proteínas eran sintetizadas a partir de esta información y los organismos se construían a partir de estas moléculas. En realidad, todo el proceso de desarrollo se podía reducir a la construcción de un edificio a partir de unos planos. Las complejidades surgían del ensamblaje de los elementos codificados. El DNA se convertía en el elemento rector de la morfogénesis y era de naturaleza material. Podíamos decir que se había descubierto la “dínamis”. La realidad término estaba como en imagen contenida en la realidad origen y se constituía por desdramatización y síntesis actualizada de lo que ya era como arquetipo. La capacidad informativa contenida en el DNA se convertía entonces en el programa de desarrollo. Por lectura de ese programa y su ejecución se llegaba a constituir el nuevo ser. La complejidad de la realidad término estaba prefigurada en el sujeto origen. La realidad del término no estaba contenida en el origen, como postulaba la hipótesis del homúnculo, pero sí estaba contenida en uno de sus elementos, los ácidos nucleicos.

Aunque con una formulación mas apropiada a las realidades experimentales, el DNA se convirtió para algunos en un homúnculo molecular. Este concepto confería al DNA unas propiedades que nunca ha reclamado. Esta nueva concepción, que substituía a la necesidad de invocar el principio vital para regir los procesos de desarrollo, serviría de base a muchos para pensar que el DNA de los organismos contenía los elementos esenciales de construcción de todo nuevo ser y que por tanto el origen tenía ya las características del término. A este DNA se le dio mas valor todavía: Era la causa eficiente y final del término.

En la actualidad, manteniendo el carácter informativo del DNA como molde para la síntesis de proteínas, se está creando una corriente de opinión, restringida aún, que postula que el proceso de la morfogénesis se desarrolla a través de un proceso de construcción, y aún mejor constitución de novedades, en el que para la formación del termino intervienen sistemas informativos no codificados en la molécula de DNA, es decir en el origen, y que actúan como señales emergentes y temporales necesarias para establecer la direccionalidad de cada uno de los estadios del proceso total. La información está contenida en la red de interacciones epistáticas y epigenéticas del conjunto celular que incluye pero no está limitada al genoma, según Brenner y Strohman. Dice este último autor que “el proceder último de las realidades biológicas no está codificado en el DNA sino más bien en la red epigenética de interrelaciones celulares que incluye pero no esta limitado al genoma”. La verdadera dificultad de esta nueva concepción nacía según Madox en poder entender la naturaleza de la información contenida en un flujo de gradientes moleculares y en la interacción temporal entre molécula y células. Ya era difícil comprender que en una molécula química se pudiera contener la información de necesaria para codificar miles de moléculas. Cuanto mas es difícil comprender cómo una información puede estar contenida en la temporalidad de un flujo molecular o en interacciones celulares. No tenemos paradigma formal para entenderlo pero no tenemos mas remedio que aceptar este hecho, sobre todo cuando se sospecha que distintos gradientes de unas mismas moléculas pueden contener informaciones cualitativamente diferentes. De hecho, existe una falta de entendimiento formal de las reglas que permiten a la célula diseñar grandes y robustas redes informativas Así, se está generando en Biomedicina un paradigma que propone que la herencia genética no constituye la única herencia transmitida sino que se heredan algo mas que genes. Se heredan estructuras celulares dinámicas que proporcionan robustez a los sistemas. En concreto a través de las células germinales se heredan estructuras que facilitan junto al DNA el comienzo de la especificidad de la auto-organización. Esta información es de tipo epigenético pleitrópico.

En este nuevo paradigma de interpretación de los procesos de desarrollo embrionario se postula la existencia de señales que emergen de la interacción entre moléculas codificadas en el DNA, de la interacción de moléculas no codificadas dado que gradientes de moléculas inorgánicas

pueden funcionar como morfógenos y de la interacción entre células. Es la célula íntegra y no los elementos por separado quien constituye la unidad biológica informativa. Ahora bien, puesto que las señales informativas se originan en el tiempo y son específicas de ese espacio-tiempo en el que convergen los grupos celulares, no existen con anterioridad a su emergencia. Sugiere Maddox “que se debería generar un marco conceptual que incluyera métodos cuantitativos para el examen de flujos de concentración de moléculas que dirigen el control de la expresión de los genes”. En este paradigma el DNA es un sistema de referencia donde se contienen en forma de instancias las informaciones de las moléculas proteicas necesarias para la construcción de los elementos que componen las estructuras celulares y aquellas que son necesarios para que se construyan moléculas no proteicas que son igualmente necesarias para esas construcciones y para establecer el diálogo molecular. Las estructuras celulares robustas interpretan las diversas instancias de los genes. Ahora bien, puesto que las formas de interpretación de esas informaciones son muy numerosas y son las células como unidades biológicas las que pueden modular la interpretación, el diálogo intermolecular e intercelular se convierte en código y en programa del que emergen las nuevas informaciones transformantes. Este código no es estático sino que se genera a medida que ocurre.

Dice Strohman, que “el determinismo genético para caracteres complejos ha asumido la noción de programa genético para explicar la unión causal entre genes y fenotipo. Pero se ha encontrado que este supuesto no tienen verificación experimental. No hay programas genéticos. Solamente hay genes que codifican para proteínas. Algunos de estos genes y sus productos son muy importantes. Por ejemplo, algunos productos se unen al DNA y están involucrados en la regulación del desarrollo de patrones morfológicos. Cuando estos genes mutan o no existen originan profundos cambios en el patrón del carácter. Pero estos genes también existen en un contexto epigenético y están condicionados por este contexto para el control de su expresión en forma específica de especie”.

Ya en el año 1961 afirmaba Waddington que “el fenómeno de la morfogénesis nos confronta con el hecho de que tenemos que encontrar una explicación que no sea dependiente de las propiedades de las células de forma individual sino de factores que operan bien dentro de cada célula o entre

grupos celulares. Por esta razón postuló que “aún en el caso de que las interrelaciones entre células se pudieran reducir analíticamente a activaciones génicas, fácilmente se demostraría que son de otro orden de complejidad”. Así, la constitución de un organismo es un proceso dinámico generado en parte por la emergencia de informaciones. Lo más importante es que estas informaciones no se producen hasta que están presentes los sistemas que interaccionan. Evidentemente esto implica que el desarrollo de un individuo se lleva a cabo a través de un proceso funcional en continuidad en el que el sustrato biológico sobre el que se realizan las operaciones permanece todo el tiempo del proceso biológico. Evidentemente que en ningún momento del proceso hay ruptura del sustrato individual genético pero eso no implica que durante ese proceso no aparezcan novedades con cualidad óptica nueva.

A partir del descubrimiento del fenómeno apoptótico (muerte celular) se ha puesto de manifiesto con más claridad la necesidad de invocar interacciones celulares para la construcción de los sistemas homeostáticos. La apoptosis controla la proliferación y la determinación (migración), la proliferación y diferenciación (elección del destino celular), la proliferación sin diferenciación (renovación), la supervivencia y la muerte y por lo que conocemos hasta el momento es esencial para la sinaptogénesis (neuronas) y la selección del repertorio de receptores en linfocitos. La apoptosis es un proceso fisiológico indispensable para que se efectúe un desarrollo normal durante la metamorfosis del embrión. La apoptosis es un ejemplo paradigmático de fenómeno epistático y epigenético de carácter temporal puesto que mientras que la ejecución del mismo es dependiente de la expresión de genes, la puesta en marcha en el tiempo de ese proceso es dependiente de nicho, es decir está activado o suprimido por señales procedentes de gradientes moleculares, de otras células o del entorno. La apoptosis celular solo ocurre en un contexto que es quien determina que ocurra o no. Un fallo en el contexto puede tener consecuencias fatales para el organismo. La información genética informa el proceso, el nicho determina el cuando y el como de su ejecución.

Existe en los placentarios otra fuente de información que tiene grandes repercusiones en el proceso del desarrollo temprano y que tiene carácter determinante: la madre. Es natural que hasta hace solamente unas

décadas y aún en épocas no muy lejanas se pensara que esta codificación no existía pues los conocimientos moleculares que teñíamos sobre la interacción madre-embrión provenían de la embriología de los ovíparos. En ellos toda la información necesaria y suficiente para el desarrollo reside en el DNA y en la arquitectura celular. En la actualidad sabemos que esto no es así. La madre no solo aporta al embrión los nutrientes necesarios para su crecimiento sino que aporta señalizaciones moleculares que dirigen la expresión diferencial de genes esenciales para que se produzca un proceso normal de desarrollo.

Un ejemplo paradigmático, (dados los conocimientos actuales) de información epigenética procedente de la madre (simbiótica) esencial para el desarrollo cualitativo y eficaz del sistema nervioso durante la etapa embrionaria y que por lo mismo debe entenderse como integrante del programa de desarrollo del embrión es la función de la hormona T4 materna. Esta hormona se trasvasa, en un determinado momento del desarrollo embrionario, de la madre al embrión por la placenta y se detecta en embrión antes de que éste pueda expresar su propia T4. Puesto que esta hormona regula la expresión de genes del embrión esenciales para su correcto desarrollo, que anteriormente estaban silenciados, no se puede dudar que entra a formar parte de la dinámica de desarrollo del embrión. En el embrión existen en el momento de la transferencia de T4 de la madre al embrión receptores proteicos para la hormona. Biológicamente hablando parece poco congruente que existan receptores para la hormona y que no haya producción de la hormona siendo necesaria para el desarrollo del sistema nervioso. Pero sí es congruente este hecho si la hormona T4 está disponible desde otras fuentes. Si la T4 materna no existe o es baja en este preciso momento del desarrollo la constitución del sistema nervioso del embrión es deficitaria y anormal.

En principio no hay por qué pensar que este fenómeno de transferencia desde la madre de elementos esenciales para el desarrollo del embrión no ocurra en otros casos. Particularmente, en los primeros momentos del desarrollo, y sobre todo en la implantación, hay un diálogo intenso entre madre y embrión que permite que se activen ciertos genes del embrión y que el desarrollo se lleve a cabo. Si esta lógica es correcta, es congruente pensar que en el embrión, en los placentarios, pueden haberse eliminado

algunas señalizaciones que la madre puede proveerle durante el desarrollo de una forma puntual y espacio-temporal. estas señalizaciones entrarían a formar parte de programa de desarrollo del embrión. En los primeros momentos del desarrollo madre y embrión constituyen un sistema formado por dos organismos distintos pero en simbiosis. Uno de los sujetos está en formación, el otro está formado. Por eso se afirma que en los primeros momentos del desarrollo existe una constante transferencia de información molecular entre el elemento que soporta el desarrollo y el generado.

Todos estos conceptos están forzando a realizar un cambio de paradigma que contempla que las realidades en desarrollo se generan dentro de un proceso evolutivo en el que emergen no solo entidades cualitativamente nuevas dentro del proceso, y que por consiguiente tienen talidad propia sino, que también tienen capacidad informativa nueva: Evidentemente esta entidad emergente está ligada a las realidades anteriores y posteriores que ocurren en el proceso, puesto que como dije anteriormente el sustrato individual genético sobre el que se realizan las transformaciones no se interrumpe en ningún momento. Pero esto no fuerza a afirmar que todas las entidades que se suceden en el tiempo, por constituir el sustrato sobre el que se producen las transformaciones, sean cualitativamente iguales.

Para defender el estatuto ontológico del embrión temprano como realidad biológica asociada a la persona se ha insistido mucho en los últimos tiempos en el concepto de desarrollo como un proceso en totalidad funcional continuo. Con ello se quiere decir que el proceso se lleva a cabo sin interrupciones, que se lleva a cabo por una sucesión de funciones y que por ser continuo es total. Es decir, cada estadio debe entenderse desde el todo. Evidentemente, este concepto es correcto si no se quiere encerrar en el mismo lo que se debería probar: Que porque el proceso de desarrollo sea un continuo funcional es una totalidad sin partes cualitativamente diferentes. El problema radica en que se ha querido deducir del concepto de totalidad funcional continuo la idea de que por fuerza del hecho de que el proceso sea continuo todos sus estadios deben participar de un mismo valor. Yo no veo ningún dato biológico ni filosófico que implique que existe algún elemento en el origen que defina la totalidad. El postulado que mantengo es que si el término es persona, el origen debe participar pero no identificarse valorativamente con el valor del término.

No veo tampoco por qué la filosofía procesual ha de demandar que todos los elementos de un proceso deban tener las mismas valoraciones. Obviamente, los distintos elementos de un proceso no pueden entenderse sin referencia a un antes y un después. Por eso participan de un valor que está definido por el proceso y por término. Pero participación no quiere decir identidad a menos que el origen participara en totalidad del término porque fuera causa eficiente y final de ese término. Desde un punto de vista biológico, no se puede hacer una afirmación de este tipo porque estaría basado en un paradigma incompleto. Es evidente que el momento de la fertilización del óvulo por el espermatozoide señala en el desarrollo embrionario un antes y un después con respecto a la constitución genética y epigenética del óvulo y espermatozoide. De existir una arquitectura celular y genética propia de óvulo o espermatozoide, el cigoto pasa a tener una arquitectura celular polarizada y genéticamente diferente a la de las células anteriores. Pero habrá que demostrar que porque así sea se haya de dar al momento llamado “después” o post fertilización un valor tan trascendente como el de ser humano con la dignidad de la persona puesto que únicamente se puede decir que en ese momento comienza la constitución. Tengamos en cuenta, además, un hecho importante. No se puede hablar de momento al referirnos a la fecundación y constitución genética y arquitectura celular del cigoto pues este momento se lleva a cabo en alrededor de tres días. Si surge novedad en el momento de la fecundación y a esta novedad se le da un valor especial ¿por qué no se puede aceptar que también surjan novedades a lo largo del desarrollo con valoración especial?. ¿Por qué la dotación genética nueva y el comienzo de una polarización identifica un valor y no otras situaciones del proceso?.

Es evidente que el cigoto es un ser humano e individual porque cumple las características de ser, de ser humano y de ser individuo. Pero es necesario no confundir ser, que es una cualidad óntica, con persona que es también una cualidad óntica pero cualificada con pertenencia. El cigoto humano es humano porque pertenece a la especie biológica humana. Pero no todo lo que pertenece a la especie humana es persona-humana. El cigoto humano es individuo porque el cigoto es *indiviso in se et divisio at quolibet alio*. Pero no todo individuo porque sea ser e indiviso in acto se y humano es persona. Siguiendo a Ricardo de San Víctor se podría decir que el embrión temprano es una naturaleza mientras que la persona tiene una

naturaleza. La persona es sujeto que posee algo. Desde mi punto de vista el embrión humano no es sujeto que *posee y tiene* naturaleza. Habría que afirmar que el embrión *es* sólo naturaleza. Evidentemente la naturaleza también tiene valor pero distinto al sujeto que *posee y tiene* naturaleza

Una de las consecuencias del paradigma sería que no existe en el cigoto la impronta del fenotipo y que no se puede establecer un mapa isomórfico entre los productos génicos y los fenotipos complejos ni concebir el cigoto como una célula que contiene todo el programa desarrollo del fenotipo. Mas aún, no sé si en este contexto se podría con propiedad calificar al cigoto como un embrión propiamente dicho al no tener capacidad intrínseca y autónoma de ser el término. Ambas características son *necesarias y sine qua non* para poder hablar con propiedad de potencia. Creo que lo mas lógico sería definir al cigoto, y en particular al generado in vitro, como una célula troncal abierta a la generación de un individuo y persona humana porque tiene las características para ello y porque tienen la capacidad de responder al nicho, que es la madre. Aquí se dignifica al cigoto porque es una célula que tiene las características únicas de poder generar una persona y se dignifica simbióticamente a la madre porque hace posible que tales características se plasmen en una realidad humana personal. Si una célula troncal embrionaria o adulta se coloca en un blastocisto tetraploide se origina un organismo que es genéticamente idéntico a la célula troncal origen. ¿Se puede por ello decir que la célula troncal era el embrión del organismo generado?.

Sin duda, un cambio en el paradigma de cómo se llevan a cabo las transformaciones embrionarias y la posibilidad de que exista emergencia de novedades ónticas a lo largo de desarrollo va a tener grandes implicaciones en la determinación del valor que se debe atribuir a las etapas de los organismos en desarrollo y en particular del humano. En este paradigma como en cualquier otro paradigma el problema que se plantea, como muy bien dice Juan Ramón Lacadena, es poder decidir cuándo el sistema está constituido. Desde mi punto de vista y por los argumentos que he dado con anterioridad no se puede afirmar que esté constituido en la etapa de cigoto ni en ciertas etapas tempranas de desarrollo embrionario.

¿No sería más congruente decir que el término persona sólo se realiza cuando lo constituido ha traspasado el espacio constituyente del periodo

de su autoorganización?. ¿No sería más congruente asimilar la constitución con un momento biológico en el que el sistema ha adquirido estabilidad y ha completado esencialmente la auto-organización y ha adquirido robustez de tal forma que los factores inestables no pueden abortar el sistema?. En términos negativos: ¿No sería más congruente con la dignidad de la persona no identificar la dignidad con una etapa tan inestable como la etapa temprana del desarrollo donde se eliminan de forma natural casi el 80% de los cigotos que empiezan el desarrollo. Zubiri define la realidad como un campo estructurado o una estructura clausurada de elementos o notas y que solamente cuando esa estructura es coherente el campo alcanza la suficiencia constitucional y, por tanto, la sustantividad. Puesto que para Zubiri si no hay suficiencia constitucional no hay realidad, aquello que no tiene suficiencia constitucional no podría ser sujeto de derechos propios ni objeto de obligaciones ajenas. El cigoto tiene suficiencia constitucional para ser cigoto pero no se puede excluir el interrogante de que de ello se deduzca sin ambigüedad que también tenga suficiencia constitucional para ser el término, sujeto de valor inalienable que sí sabemos es la persona.

Dejo a los bioéticos, a los filósofos y a los teólogos sacar las consecuencias finales de este cambio. Me atrevo a aventurar que a menos que hagamos las transposiciones necesarias nos veremos envueltos en una discusión sin fin y estéril en gran parte porque discutimos sobre paradigmas que no estamos dispuestos a someterlos sin presupuestos previos a la prueba de la deliberación. La toma de posturas puramente emocionales y las descalificaciones, por grandes que sean las consecuencias de los cambios, ocasionarán a la larga profundo daño. Por otro lado, si lo hacemos de una forma responsable no dudo que se haría gran servicio a los niños, a los hombres y mujeres de este mundo, a la sociedad y porqué no decirlo a la Iglesia que tiene que contribuir a iluminar rutas de pensamiento antes de que los retos se hagan presentes y que ante ellos estemos sumidos en la oscuridad.

En sociedades sin apenas cambios los retos éticos son mínimos. El comportamiento está fijado. En una sociedad en cambio frenético, como es la actual, el reto ético es permanente además de apremiante pues las respuestas dadas con anterioridad no valen pues los datos son nuevos. Ade-

más, tienen que ser plurales si queremos que sean atendidas. Pero este es otro tema. En una sociedad estática la discusión sobre valores no ocurre porque están codificados y aceptados por la cultura, tradiciones o creencias en donde se encuentran. Señala Thomas Kung que si estamos imbuidos de los parámetros dictados por un paradigma determinado se necesitan muchos años de trabajo para descubrir los posibles inconsistencias internas que pueden subyacer a ese paradigma antes de que puedan aflorar las nuevas perspectivas. Si no existen indicios en contra es prácticamente imposible salirse del paradigma en el que estamos trabajando. Creo que en la comprensión de los fenómenos del entorno del desarrollo de las realidades biológicas existen suficientes argumentos como para estar dispuestos a aceptar la posibilidad de la existencia de nuevos esquemas de entendimiento. El reto al que nos enfrentamos es muy importante porque no se trata de resolver un problema ético mayor o menor sino elevar los estándares morales de la sociedad como para que sea capaz de poder aceptar vivir en libertad en situaciones confusas. Saber aceptar la confusión y saber enmendar cuando sea necesario siempre en beneficio de la dignidad humana es desde luego un gran reto ético.

Hay que ser consciente que ninguno de los argumentos que hasta este momento he manifestado se pueden utilizar para afirmar de forma apodíctica que el embrión en sus etapas tempranas no tiene el valor ético atribuible a la persona. Afirmar lo contrario sería un error biológico y filosófico puesto que el concepto persona no se puede ni afirmar ni negar en función de argumentos biológicos. Sí valen, sin embargo, para poner en duda que las razones aportadas en el pasado y hasta en el presente para afirmar que tiene el valor ético de persona, aunque no lo sea, tengan validez, por proceder de un paradigma incompleto. Por supuesto que el embrión humano en sus etapas tempranas tiene un valor ético participativo de la persona porque es el sustrato sobre el que se realizan las transformaciones y del que emerge la persona. Tiene valor. pero su valor debe ser ponderado con respecto a otros valores puesto que en su estatuto óntico no entra en juego el estatuto óntico de persona ni como en potencia, ante quien no existe posible ponderación. Desde mi punto de vista el cigoto y todas las estructuras embrionarias tienen tanto valor que deben quedar encuadrados en una zona de máximo respeto y protección a menos que se invoquen, para que puedan quedar en suspenso y de forma puntual estos dos

presupuestos, valores encuadrados también en el ámbito de la persona. Para resolver estos conflictos no nos queda mas remedio que ejercer la deliberación plural puesto que son muchos los comportamientos sociales que se derivan de estos conflictos.

La racionalidad terapéutica en la Medicina regenerativa con células troncales embrionarias o de adulto.

NATALIA LÓPEZ MORATALLA

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
Facultad de Medicina, Universidad de Navarra.*

1. Medicina regenerativa y células troncales.

La Medicina regenerativa, dirigida a sustituir células destruidas en órganos específicos en diversas enfermedades, tiene su base en la capacidad, asombrosa, pero real, de las células troncales de convertirse, tras una serie de divisiones, en células específicas. Podemos decir que con estas células se ha abierto una esperanza inesperada. Pero esta esperanza se ha visto enredada en medio de tensiones, por el hecho de que una de las fuentes de las células troncales puedan ser embriones humanos precoces, en principio sobrantes de la práctica de la Fecundación *in vitro*. No hay duda de que estas células troncales poseen un gran potencial de desarrollo y transformación, y algunos investigadores pensaron pronto no sólo en el conocimiento científico que pueden aportar, sino también en su uso para el tratamiento de enfermedades degenerativas graves.

Que el hombre sea sujeto-objeto y beneficiario de esas investigaciones, y de los posibles usos terapéuticos, otorga a este trabajo científico una evidente connotación ética. ¿Es neutral la ciencia a la hora de valorar la forma de obtener los posibles conocimientos? ¿Se justificarían sus aplicaciones, si éstas suponen, como punto de partida, la destrucción o la mutilación de vidas humanas? La ciencia no puede ser neutral en este tema. La destrucción de la vida de un ser humano vivo es la línea roja que califica la actividad humana científica, médica, o de política científica. La ponderación del valor de una vida humana, en una situación objetivamente precaria como es la de los embriones sobrantes crioconservados durante largos periodos de tiempo, frente al valor de un estudio científico, riguroso, nos remite a la cuestión del valor de un ser humano en la fase previa a la implantación en el útero materno. Ciertamente el trazado que marca esa

línea -“ser humano vivo”- puede ser más o menos fino, más o menos grueso, según creencias, increencias, e ideologías.

Importa, y mucho, mantener la ciencia a salvo de falsificaciones. Hay que evitar que la interpretación y discusión de unos datos queden sujetas a una manipulación por convicciones. Y aquí me parece que es oportuno decir que no se trata de imponer silencio en nombre de la neutralidad de la ciencia. Alguien ha señalado con acierto (1): “cuando un científico opta por atenerse a lo que honestamente considera una mejor descripción de la realidad, enfrentándose a otros colegas, que prefieren ignorar datos incómodos, no está practicando una ciencia libre de valores; está más bien permitiendo que su paráisi científica sea orientada por unos valores *mejores* que los de sus colegas. Y la adhesión a esos valores no sólo no es una amenaza para la objetividad científica sino que más bien abre la posibilidad de avanzar hacia esa objetividad... El problema es entonces explicar en qué sentido unos valores son mejores que otros y cómo justificar nuestras afirmaciones...”

Las terapias celular y regenerativa, que no son una panacea universal, ni tampoco una simple promesa; aparecen como un potencial real, interesante, que exige un uso riguroso de la racionalidad científica y encauzarlas así, sin ambivalencias, ni técnicas, ni éticas. La racionalidad científica exige un conocimiento *actualizado*, es decir liberado de dogmatismos que se establecieron en el pasado (y que por reciente que parezca en la ciencia biológica, el pasado se mide por decenios); *riguroso* (liberado de prejuicios, creencias o increencias, que pretendan hacer decir a la ciencia lo que la ciencia no puede decir, ni desdecir) y *honesto* (liberado de intereses que, pudiendo ser en sí mismos legítimos, dejan de serlo al ocultarse tras el interés proclamado). El estudio y la divulgación, para quien no está de lleno metido en este campo de investigación, se hace particularmente exigente por el hecho de que algunas revistas científicas, de prestigio e impacto, han tomado una postura previa acerca del posible potencial terapéutico de algunos de los tipos de células troncales.

La investigación biomédica que busca la regeneración del daño celular mediante la potenciación de las células troncales puede, y debe,

recibir orientación de conocimientos adquiridos y ratificados en estos últimos años:

En primer lugar, el descubrimiento de que los tejidos y órganos del cuerpo humano tienen capacidad, por sí mismos, para reparar los daños y regenerarse. El organismo guarda reservas de células troncales cuya maduración se induce de forma muy estricta, y también diferente, según su naturaleza y el tipo celular a los que deben, de forma natural, sustituir y recambiar. Por ello, la función propia de los diferentes tipos de células troncales del organismo ya formado (en nomenclatura habitual, células troncales de adulto), y los factores que inducen su multiplicación y su maduración a células especializadas en el organismo *in vivo*, son conocimientos necesarios y previos para una Terapia regenerativa racionalmente planteada.

En segundo lugar un hecho, que quizá sorprende todavía. Hoy sabemos ya qué es un embrión humano de pocas células, y también qué es un simple conjunto de células, organizado en diversas estructuras multicelulares, sin constituir un organismo. La masa celular interna del embrión de unos cinco días son células troncales embrionarias de las que parten todos los sistemas, tejidos y órganos de un individuo. Precisamente porque se conoce la información que aporta a cada célula, o tipo celular, el estar formando parte de esa unidad que es un cuerpo vivo en sus diferentes fases temporales, se tiene la posibilidad de cambiar su trayectoria funcional para producir diversos tipos celulares que sustituyan la función de células dañadas por la enfermedad.

El significado biológico y la función natural de las células troncales adultas y de las células troncales embrionarias son bien diferentes; las terapias que puedan derivarse del uso de unas u otras no son opcionales desde el punto de vista técnico (2). En el caso de las células troncales adultas se trata, en la medida de lo posible, de inducir y potenciar *in vivo* la función que ya naturalmente poseen. El posible uso terapéutico de las células troncales embrionarias supondrá siempre sacarlas de su contexto natural –un embrión en desarrollo– crecerlas, madurarlas y transferirlas al enfermo. Incluso si se pudieran evitar los problemas éticos, graves, de producción y uso de embriones como mero medio en procesos terapéuticos, la agresividad en sí de tales procesos los

hace insolventes médicamente por desproporción de los riesgos. No son, por tanto, opciones paralelas; las células embrionarias no son, sin más, una alternativa terapéutica a las células de adulto, o a la inversa.

Hay que investigar a fondo las células de adulto para conocer su función y capacidades y transferir de manera progresiva esos conocimientos para su uso terapéutico. El estudio de las células embrionarias puede aportar, sin duda, conocimientos valiosos, pero no son, en sí mismas, una posibilidad terapéutica. Y no lo serán, al menos, que se pudieran obtener sin riesgo, de cada uno y en los primeros días de vida, y guardarlas en prevención de su uso en caso de enfermedad. Actualmente se puede contar con la conservación de la sangre del cordón umbilical, rica en células troncales muy inmaduras y sin riesgos para "el donante", incluso para él mismo en el futuro. El acaloramiento del debate social actual oculta, con frecuencia, que, por ahora, se trata sólo de investigar con las células madre embrionarias para conseguir conocimientos que podrán permitir avances en la medicina. No son la receta mágica para aplicarlas a un cerebro, o un páncreas, dañados, o a una médula destrozada. No se puede permitir que se creen en los enfermos falsas expectativas. Y ésta, en mi opinión, es una responsabilidad ética seria de toda la comunidad científica.

2. Células troncales multipotentes y pluripotentes del organismo adulto.

En 1999 (3) se demostró que las células troncales no tienen que proceder necesariamente de embriones; a lo largo del 2001 se mostró que existen en los tejidos de organismos adultos y son capaces de diferenciarse y dar origen a células especializadas(4). Las células troncales de adulto son responsables de mantener los tejidos en condiciones fisiológicas, y de repararlos en caso de alteración o daño. Se conoce su presencia en tejidos que derivan de las tres capas germinales: médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, cerebro, médula espinal, grasa, pulpa dentaria, vasos sanguíneos, músculo esquelético, epitelio de la piel y tejido conjuntivo, córnea, retina, hígado y los conductos del páncreas. Hasta hace poco, se consideraba que estas células troncales eran específicas de tejido —es decir, capaces de generar sólo los tipos de células presentes en el lugar en el que residen—, pero estudios recientes demuestran, que estas

de las células madre de adulto poseen una enorme plasticidad. Sustituido su entorno natural por otro, ejecutan el programa de diferenciación que es intrínseco de la célula, pero, al mismo tiempo, cambian el programa de acuerdo con las nuevas señales de diferenciación que recibe. Así el paradigma inicial de que las células madre de adulto tienen restringida su potencialidad ha cedido ante la evidencia creciente de que esas células contribuyen a otros tipos celulares cuando están expuestas a las influencias del entorno apropiadas(5).

A lo largo de los años 2002 y 2003 se ha puesto de manifiesto que las células troncales de adulto tienen características propias y diferentes de las embrionarias(6). Sin embargo, algunas de ellas, como las células troncales hematopoyéticas (HSC), cumplen además los criterios establecidos para definir las células troncales embrionarias: a) sufren unas divisiones múltiples y secuenciales renovadoras, un requisito para el mantenimiento de la población; b) las células hijas que provienen de una sola célula madre se diferencian en más de un tipo celular; c) pueden repoblar el tejido de origen cuando se transplantan a un tejido dañado. Así, una célula troncal hematopoyética (HSC) puede sufrir divisiones asimétricas autorenovadoras, da lugar a todos los elementos sanguíneos, reconstituye el sistema hematopoyético cuando se transplanta a tejidos irradiados letalmente, y se diferencia cuando se transfiere a animales no dañados. También las células troncales neurales (NSC) pueden repoblar el tejido de origen.

2.1. Plasticidad

Se denomina plasticidad a la capacidad de células troncales específicas de un tejido para adquirir el destino de tipos celulares distintos de los de su origen. El cambio es lento y no en todas ellas la plasticidad es el resultado de una sola célula troncal que se diferencia en más de una línea. Es lógico que a medida que el organismo crece y madura disminuya la necesidad de restringir el potencial de diferenciación. Efectivamente, las células del embrión temprano se encuentran en estrecha proximidad y, ya antes de alcanzar el estadio de blastocisto, se ven expuestas a grupos superpuestos de señales extracelulares. Esto requiere el uso de mecanismos autónomos de la célula (niveles de expresión del gen Oct 4, que codifica un factor de transcripción relacionado con el mantenimiento de totipoten-

cia en las células embrionarias y germinales)(7) para restringir la potencialidad de seguir determinados destinos. En embriones humanos, *Oct-4* está presente en todos los estadios desde el oocito no fecundado hasta blastocisto(8), y su expresión en las células totipotentes de la masa celular interna es muy superior a la detectada en las células diferenciadas del trofodermo(9). *Oct-4* también está presente en células troncales embrionarias humanas(10). Pero a medida que el organismo crece, y especialmente en la fase adulta, las células madre guardadas en diferentes tejidos pueden estar aisladas espacialmente en nichos, donde no están expuestas a señales inductivas, presentes en otros tejidos, precisamente por la organización espacial(11). Son por tanto las células madre de adulto(12), células madre *multipotenciales* capaces *in vivo* de regenerar su propio tejido u otro; y capaces, cultivadas *in vitro*, de diferenciarse a células cuyo origen está en una capa embrionaria diferente.

La médula ósea contiene células troncales HSC, mesenquimales (MSC) y células progenitoras endoteliales. Tras un trasplante de médula ósea a un tejido irradiado letalmente, se vio que las células que se formaron eran de linaje mesodérmico además del hematopoyético. La médula ósea contiene células troncales de naturaleza multipotente, capaces de diferenciarse a células de los linajes de las tres capas germinales. Sin duda, los datos más significativos de estos estudios, son los que demuestran la existencia en el organismo adulto de una *reserva* de células madre pluripotenciales. En efecto, se ha identificado un tipo de célula madre en la médula ósea murina y de rata (MAPC) *pluripotente* y por tanto equivalente a una célula madre embrionaria en cuanto a potencialidad(13). Estas células presentan, como las células embrionarias, un nivel elevado de *Oct-4* y marcadores de células inmaduras, y de embrionarias, como el Rex-1 y el SSEA-1; al igual que las células madre embrionarias contribuyen a linajes celulares de las tres capas germinales. Las humanas son capaces también de un extenso crecimiento *in vitro* y se diferencian para dar células de diferentes tejidos(14)

Varios fenómenos están en el origen de la plasticidad de las células troncales de adulto: a) células troncales multi o pluripotentes, precursores definidos de células troncales somáticas, persisten en la vida postnatal mas allá de los primeros estadios de la embriogénesis; b) las células

troncales específicas de tejidos están presentes en distintos órganos. Está bien establecido el hecho de que las células troncales hematopoyéticas HSC salen del espacio de la médula ósea, circulan por la sangre periférica y llegan a distintos órganos. Por lo tanto, esas células se encontrarán en otros tejidos diferentes, como puede ser el músculo; c) las células sufren desdiferenciación y rediferenciación. La información genética se puede reprogramar para que las células somáticas se desdiferencien en células *pluripotentes*. A su vez, células de un linaje pueden cambiar y tener un fenotipo diferente.

In vitro, la plasticidad puede ser, en algún caso, resultado de la fusión de la célula donante con las que residen en el órgano. El cocultivo de células de tejidos adultos con células troncales embrionarias da lugar a fusión. Algunos trabajos han mostrado que, a veces, en el cultivo de diferenciación de células madre de adulto ocurre una fusión espontánea entre estas células y el lecho de células embrionarias ES sobre el que crecen(15); las células híbridas expresan marcadores específicos de células embrionarias y el factor de transcripción *Oct-4* específico de células pluripotentes. La hibridación por electrofusión de una célula embrionaria ES con un timocito da lugar a una reprogramación, que la rejuvenece y le aporta características de célula madre embrionaria(16).

2.2. Uso en la terapia de enfermedades

Fuentes celulares

Los hallazgos relacionados con la plasticidad de las células troncales adultas plantearon la conveniencia de estudiar sus posibles usos en terapias regenerativas e, incluso, como vehículo de genes específicos en terapia génica. Inicialmente se pensó que el aislamiento y el cultivo de células troncales de tejidos adultos tendrían serias limitaciones técnicas en el ser humano, puesto que el uso terapéutico estaría ligado estrechamente a la posibilidad práctica de multiplicarlas *in vitro* en un modo eficiente. Sin embargo, por una parte, existe una gran reserva de células con carácter pluripotencial en la médula ósea con esa función precisamente. Estas células pueden utilizarse de forma autóloga, crecen, y su injerto no genera tumores. Son, por tanto, el tipo de célula madre que posee en principio las mejores características para la terapia celular. Pueden dar origen a músculo(17) o a células hepáticas(18), y células musculares y cardiomioci-

tos(19); pueden regenerar el sistema hematopoyético(20). Se pueden usar en terapia génica(21) y en la reconstrucción de extremidades(22). Un primer ensayo clínico se efectuó, con éxito, usando las células troncales del mesénquima de la médula ósea para el tratamiento de un niño con una osteogénesis imperfecta(23).

Es muy interesante el descubrimiento(24) de cómo se movilizan las células madre de la médula ósea, ya que las que están en circulación tienen la misma plasticidad que las que están aún asentadas en la médula ósea(25). Se ha podido demostrar en el ratón, que la inyección de células madre hematopoyéticas (definidas funcionalmente por su capacidad de repoblar la médula ósea después de un trasplante) dio lugar a la producción de células de la sangre, de los conductos biliares, pulmón, tracto intestinal y piel(26). Por otra parte las células troncales mesenquimatosas expresan suficiente cantidad de telomerasa para mantener los telómeros con una longitud constante, lo que hace posible una alta multiplicación; esta expresión no alcanza los niveles elevados típicos de las células troncales embrionarias o las células tumorales.

Se ha descrito otra fuente abundante de células madre de adulto con gran plasticidad, que es la grasa(27); las células troncales del tejido adiposo, obtenidas del material de la liposucción, son capaces de diferenciarse *in vitro* y dar músculo, hueso y cartílago; incluso células nerviosas(28). Diversas células progenitoras, más maduras, pueden completar su diferenciación en el entorno adecuado; y se han transdiferenciado *in vitro* reprogramando su información genética. Por ejemplo, se ha podido convertir células de la piel en linfocitos T, necesarios para tratar al paciente(29) por introducción de los factores citoplásmicos.

Procedimientos

El procedimiento de uso, la fuente de obtención, y las características de las células troncales o progenitoras a elegir, obviamente dependen en primer lugar de la enfermedad a tratar: de la causa de la destrucción de células concretas. Analizamos brevemente tres supuestos diferentes en relación con la causa de la muerte celular.

Lesión “accidental”: *Infarto de miocardio.* La causa de la lesión es un “accidente” que destruye un área de cardiomiocitos. El trasplante de corazón puede ser sustituido por hacer llegar a la zona del órgano afec-

tado células que reemplacen a las que han muerto(30). Experimentos con animales han demostrado que las células troncales de médula ósea pueden diferenciarse y dar células de músculo cardíaco(31); y que cuando los mioblastos esqueléticos se inyectan en músculo cardíaco de un animal que ha sufrido un ataque cardíaco las células troncales significativamente inducen la función cardíaca y la capacidad de ejercicio(32); en ocasiones las células inmaduras, trasplantadas a un tejido muscular dañado, se han transformado en células musculares adultas sanas fusionándose con las originales dañadas y regenerándolas. Se ha comprobado en animales que es posible un implante heterólogo de ratón a rata de células troncales mesenquimatosas(33); las células han sustituido a las dañadas que son funcionales; se investiga el mecanismo de tolerancia en vistas al tratamiento del infarto agudo con células de donante. Se ha publicado recientemente(34) la regeneración del corazón de un paciente usando este protocolo. La transferencia de células inmaduras (mioblastos) procedentes de una biopsia muscular del propio paciente está en fase clínica y ha conseguido ya en un número considerable de enfermos una clara regeneración del miocardio. Esta técnica arranca de 1996 y se ha ido consolidando en centros sanitarios de diversos países(35).

Destrucción por reacción autoinmune: Diabetes del tipo I. La causa de la diabetes juvenil es una reacción destructora del sistema inmunitario contra lo propio: las células de los islotes beta del páncreas productoras de insulina. Es obvio que la eficacia de los tratamientos basados en trasplante de islotes de un donante, o la futura implantación de islotes obtenidos a partir de células troncales, requiere terapias que arreglen y curen la causa de la autodestrucción. La autodestrucción del páncreas se suele producir en edad temprana, por lo que es de esperar que las células de los islotes trasplantados, antes o después, volvieran a verse afectadas. Se ha descrito(36) un proceso, que ha dado resultados positivos en animales, consistente en eliminar del páncreas dañado las células del sistema inmunitario autoreactivas, presentes en los islotes, y posterior “reeducación” de linfocitos T normales; los islotes se regeneran espontáneamente a partir de las reservas de células madre del organismo diabético, presentes en los conductos pancreáticos. Teniendo presente la capacidad de regeneración, la investigación debería dirigirse, como aspecto prioritario, en primer lugar a encontrar terapias que potencien directamente en el pacien-

te la proliferación y maduración de sus propias células troncales. De gran importancia, en esta línea, es el descubrimiento de que una hormona natural, la GLP-1, estimula las células troncales del páncreas de adulto a producir y segregar insulina(37). En efecto, la hormona intestinal GLP-1, no es un simple factor de crecimiento, sino que estimula la neogénesis del páncreas induciendo el crecimiento y la diferenciación de las células progenitoras, que tienen receptor para esta hormona y a su vez son capaces de producirla. El mecanismo de esta nueva génesis de los islotes beta pancreáticos es el mismo que el que tiene lugar durante el desarrollo embrionario. Con ello se podría revertir la diabetes de tipo 1, al reemplazar los islotes pancreáticos destruidos por la enfermedad por los nuevos islotes producidos.

Dos tipos de células del organismo adulto pueden originar células productoras de insulina. Se han transformado células troncales de hígado de ratón en células pancreáticas(38). Estas células se asocian entre sí en cultivo para formar la estructura tridimensional de los islotes, expresan genes del páncreas, produce las hormonas pancreáticas y segregan insulina. Cuando se implantaron en ratones diabéticos las células transformadas normalizaban la hiperglucemia. Las células hepáticas pueden a su vez derivarse a partir de las células troncales mesenquimatosas de la médula ósea del propio paciente(39).

A su vez las células madre presentes en conductos pancreáticos han podido cultivarse *in vitro* para su maduración hasta células productoras de insulina(40). En marzo de 2003 se ha publicado que las células troncales de la médula ósea de ratón transformadas y transferidas a otro animal han repoblado *in vivo* los islotes pancreáticos de Langerhans; estas células son productoras de insulina y liberan la hormona de forma dependiente de glucosa(41).

Envejecimiento y autodestrucción prematura de neuronas específicas en la enfermedad de Parkinson. El cerebro contiene células troncales neurales en diferentes zonas con capacidad de diferenciarse a neuronas específicas(42) y las células troncales de la médula ósea son capaces de convertirse en células troncales neuronales(43). Parece deseable que los procedimientos de Terapia regenerativa se dirijan hacia la restauración directa de las células en el organismo, al menos ante lesiones neuronales en

enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Es importante poder restaurar las zonas afectadas del cerebro, haciendo proliferar y diferenciar *in situ* las células madre neurales; o dirigir al cerebro, células troncales de la médula ósea convertidas en neurales(44).

Diversos experimentos en animales han mostrado que la adición de un factor de crecimiento estimula el crecimiento y migración de las células troncales neurales(45). Por ello, la infusión del factor de crecimiento transformante (TGF-alfa) a ratas, con la enfermedad similar a la enfermedad de Parkinson, indujo una proliferación rápida de células madre neurales, seguida de su migración y diferenciación a neuronas. El 80 por ciento de las ratas se benefició con el tratamiento y en ninguna de las ratas se formaron tumores(46). Por otra parte, y dado que la extirpación de un cuerpo carotídeo es compatible con una vida completamente normal, los resultados obtenidos en modelos animales de primates(47), permiten sugerir que el autotransplante de cuerpo carotídeo podría ser una técnica útil en el tratamiento de algunos pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se necesita aún experimentación animal antes de que sea razonable y ético iniciar en fase clínica terapia celular en esta enfermedad.

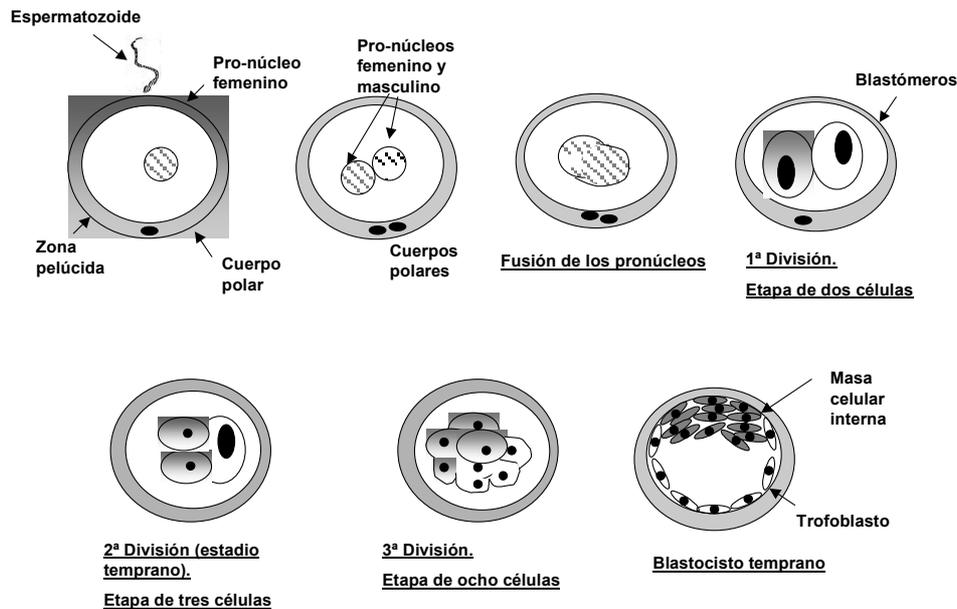
3. Células troncales embrionarias

En el embrión de pocos días existen células que tienen la capacidad de dar origen a cualquier tipo celular embrionario o extraembrionario(48), aunque en el embrión de dos células, tras la primera división del cigoto ambas células contribuyen ya de modo específico al desarrollo posterior. Uno de estos blastómeros está comprometido hacia los tejidos embrionarios (la que hereda la zona de entrada del espermio al óvulo en la fecundación) dando lugar a la masa interna del blastocisto, y el otro a los tejidos extraembrionarios a través de la conversión en trofoblasto(49).

Las células de la masa celular interna (MCI) del blastocisto tienen el potencial de contribuir a cualquier linaje pero no cualquier tipo, y por ello se les denomina *pluripotentes*. Las células del trofoectodermo, por el contrario, sólo contribuyen a dar la capa del trofoblasto de la placenta(50). Antes de la anidación del embrión las células de la masa celular interna se organizan en dos capas que darán origen al endodermo primitivo, al endodermo extraembrionario, y al epiblasto (la capa de ectodermo primitivo) que dará origen a los tejidos del embrión y a algunos tejidos ex-

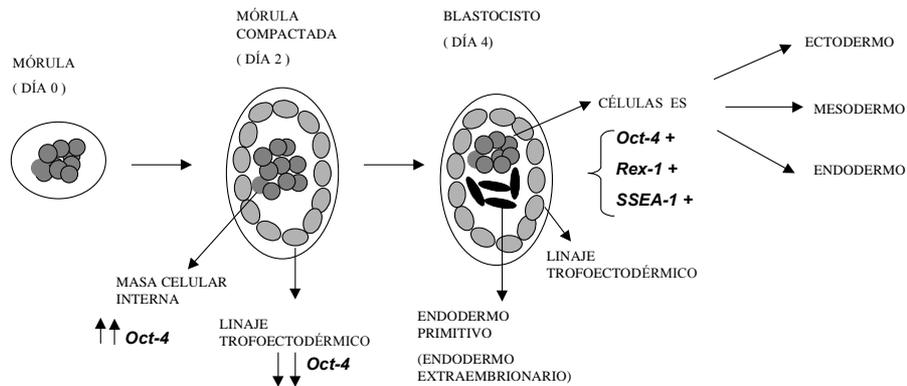
traembrionarios(51). En el embrión en desarrollo estas células son realmente sólo células progenitoras, o precursoras, es decir se multiplican limitadamente antes de diferenciarse y contribuyen con ello a todos los tejidos adultos. Es esa su función.

Sin embargo, cuando las células de la masa celular interna se extraen del ambiente embrionario natural y se cultivan *in vitro*, proliferan sin limitaciones al tiempo que mantienen el potencial de generar células derivadas de cualquiera de los linajes del embrión.



Las líneas celulares pluripotentes (capaces de diferenciarse a las tres láminas embrionarias(52), endodermo, mesodermo y ectodermo, y la línea germinal)(53) derivadas *in vitro* de la masa celular interna se denominan *células troncales embrionarias*. Después de la anidación, cuando el embrión pasa al estadio de gástrula, las células de la masa interna se han diferenciado y comprometido a linajes específicos, de acuerdo con el tiempo transcurrido y el lugar que ocupan en el organismo embrionario. Son células *multipotentes*.

Del blastocisto murino se ha aislado otro tipo diferente de células troncales, las del trofoblasto. Usan diferentes vías de señalización que las células troncales embrionarias para mantener la proliferación de su estado indiferenciado, requieren diferentes factores de diferenciación específicos del estado y contribuyen de forma también diferente al desarrollo de la quimera cuando se inyectan a otro blastocisto. Sin embargo, las células troncales embrionarias pueden transformarse en cultivo en células troncales del trofoblasto(54) precisamente por cambio de la expresión del gen *Oct4*, que es un factor clave en la determinación de la pluripotencialidad. La expresión de *Oct-4* en las células totipotentes de la masa celular interna es muy superior a la detectada en las células diferenciadas del trofoectodermo(55). A medida que comienzan a aparecer tipos celulares diferenciados en el embrión, los niveles de expresión descienden hasta no ser detectable. Así pues, la expresión de *Oct-4* tiene relación con el mantenimiento de la totipotencia de las células de los primeros estadios del desarrollo embrionario regulando la determinación temprana del embrión preimplantatorio



In vivo, la presencia de células embrionarias *pluripotentes* con capacidad de autorenovación es temporal y transitoria; si las células troncales embrionarias se agregan a un embrión de ocho células, o a un blastocisto, se genera una quimera. Esto indica que las células troncales embrionarias son *pluripotentes*, pero no totipotentes: a pesar de que contribuyen a todos los tejidos fetales no participan en la formación del trofoec-

todermo ni del endodermo primitivo(56). Sin embargo, se obtienen líneas celulares inmortalizadas manteniendo las propiedades de células troncales por cultivo *in vitro* de las células de la masa interna del blastocisto en presencia de la citoquina denominada factor inhibidor de leucemia (LIF)(57); estas células troncales embrionarias se mantienen de forma indefinida en presencia del factor LIF, y expresan marcadores del estado indiferenciado pluripotente, como el *Oct-4*. En ausencia de ese factor LIF se reprime rápidamente *Oct-4* y se pierde la capacidad de regeneración y diferenciación a múltiples tipos celulares.

El proceso de diferenciación de las células de la masa interna del blastocisto es de suyo irreversible; los linajes celulares avanzan en su especialización y maduración pero no vuelven hacia atrás. Se va conociendo con precisión cómo la determinación, el *compromiso* en una dirección, y, con ello, que la diferenciación y especialización celular depende de grupos de genes, asociados entre sí, que controlan cada estadio particular. Genes que se expresan de forma integrada funcionalmente en grupos con diferente nivel de jerarquía. De esta manera, la diferenciación de una célula hacia un estadio de alta especialización se acompaña de una pérdida de la capacidad de multiplicarse, a la vez que la célula guarda memoria de su historia como parte de un organismo y su carácter inherente de célula troncal de reserva, de célula progenitora, de diferenciada, o de célula a término. El balance equilibrado entre la diferenciación y la proliferación se regula genéticamente, y cuando falla constituye la raíz misma de la aparición de un proceso tumoral. Esto implica que las cascadas de expresión de genes que permiten y regulan los tres procesos celulares clave para la vida de un organismo (control de la proliferación, control de la apoptosis y diferenciación) están estrechamente interconectados.

La capacidad de algunas células troncales de multiplicarse y reemplazar a otras puede convertirse en transformación tumoral. Se ha descrito(58) que la proteína nucleostemina es abundante en células con capacidad de proliferación y autoregeneración como las células troncales embrionarias y las células troncales neurales (NSC) y algunas líneas tumorales. Esta proteína descontrola el ciclo celular por enlazarse a las p53. El nivel de la proteína decae drásticamente en las células troncales neurales

(NSC) cuando aparece la nestina que marca la terminación del ciclo celular y el inicio de la diferenciación.

No parece razonable un abordaje terapéutico basado en el uso de las células troncales embrionarias. Su potencialidad de crecer se vuelve en descontrol con el riesgo de su transformación en célula tumoral. Su pluripotencialidad fuera de su entorno natural hace difícil el control de su maduración. Queda sólo el interés de su valor potencial como material de partida para aquella investigación que persiga datos y aporte conocimientos beneficiosos para la salud, y que no puedan ser extrapolables de la investigación con animales. Pero ni la necesidad, ni el valor de los conocimientos adquiribles, ni la urgencia de una investigación que beneficie la salud, pueden justificar el uso de embriones vivos (aunque sean crioconservados y excedentes de la fecundación humana asistida) como fuente de la que derivar las células troncales embrionarias. No es ponderable la vida de un ser humano, por incipiente y precaria que sea, con respecto a otro bien.

4. Los criterios biológicos de la individualidad y de la suficiente autonomía vital del embrión preimplantatorio.

Dos peculiaridades del embrión precoz han llevado a algunos a pensar que la vida humana en esa etapa temprana, antes de la implantación, sería insuficiente para poder asumir que posee el carácter personal propio de todo individuo de la especie humana. Una de esas peculiaridades se refiere a la capacidad natural de gemelación monocigótica; para algunos supondría indefinición o carencia de organización individual. Y la otra peculiaridad es la escasa viabilidad natural del embrión preimplantatorio, dada la frecuencia, supuestamente excesiva, de pérdidas espontáneas de embriones precoces. En mi opinión existen datos científicos recientes que iluminan estos aspectos y me parece que no debemos pasar por alto en este momento.

1. Gemelación e individualidad

Es cierto que no conocemos el mecanismo de la gemelación *in vivo* a partir de una única fecundación. Sin embargo, algunos suponen como único mecanismo la separación de algunas células, que se reagrupan de nuevo para dar una nueva unidad de multiplicación celular, con lo que se generarían dos embriones, que anidarían por separado y originarían

dos hermanos gemelos monocigóticos. Según esa visión, esto se debería a la falta de organización unitaria del embrión en su estado preimplantatorio. Pero también se podría aducir que la posibilidad de división no tendría que indicar necesariamente que el embrión carezca de carácter individual; podría suponer sencillamente que una parte de él, por estar en el inicio de la emisión del mensaje, constituyera una nueva unidad de emisión.

De hecho sabemos hoy de manera inequívoca que en el cigoto hay un plano o mapa. Es sorprendente, pero en esa primera célula existe una polarización que obliga a una primera división celular asimétrica, que origina ya en ese momento un eje dorsoventral y otro anteroposterior en ese embrión precoz, preimplantatorio. En efecto, la organización del embrión está creada antes de la implantación(59). Esto supone un cambio profundo en nuestra idea del embrión. Hace unos años, pocos, unos cinco, como comenta en *Nature* Helen Pearson(60), quien se hubiera atrevido a afirmar que sólo 24 horas después de la fusión de los gametos existe ya un mapa de destinos en el cigoto, habría corrido el riesgo de ser tildado de ignorante o al menos de hereje científico. Hoy, sin embargo, es difícil dejar a un lado esa afirmación

Gemelación en la fecundación

La fecundación misma puede verse ahora como originaria de la organización individualizada del embrión en la etapa de cigoto. Así, el patrón estructural del blastocisto no se establece si la fecundación no se inició por el camino correcto: así, no lo alcanzan los partenogenotes producidos por una activación del óvulo maduro, ni el embrión derivado de un cigoto al que se le ha quitado el citoplasma cortical de la zona de entrada del espermio(61). Hay que añadir además que el control del tiempo de la primera y segunda división del cigoto tiene mecanismos muy precisos(62). La primera división celular de un cigoto tiene dos relojes moleculares, algo que marca claramente su diferencia de la simple división simple de otra célula en dos; son mecanismos mediados por iones, especialmente el calcio(63).

Estos datos permiten plantear un nuevo escenario a la gemelación natural a partir de una única fecundación: un adelanto en el tiempo de la primera división respecto a la organización celular que permite al-

canzar el fenotipo cigoto polarizado cuando está terminando el proceso de fecundación. Es decir, una ligera irregularidad en la difusión del ion calcio altera la sincronización de dos procesos habitualmente sincronizados: división celular y organización intracelular polarizada que culmina con la adquisición del fenotipo cigoto. De esta forma, si la célula, producto de la fusión de los gametos, se dividiera antes de haberse polarizado plenamente, las dos células resultantes no son dos blastómeros desiguales que constituyen un embrión bicelular; por el contrario, son dos células iguales derivadas de la célula híbrida, producto de la fusión de los gametos, y capaces de dar lugar a dos cigotos idénticos. Esto es, una sola fecundación daría dos cigotos que se desarrollan independientemente, bajo la misma cubierta (la zona pelúcida del oocito fecundado), y que serán hermanos gemelos, con diferente placenta y amnios. A veces podrían fusionar sus trofoblastos al interactuar células de este tejido de ambos embriones precoces bajo la misma zona pelúcida y compartir algunos tejidos extraembrionarios, como placenta o incluso cavidad amniótica. En ocasiones la fusión puede hacer que los gemelos compartan incluso tejidos embrionarios, como es el caso de los siameses(64). El mecanismo de fusión es más sencillo que el de fisión en el estrecho margen de espacio de la zona pelúcida; sólo así se pueden explicar las quimeras naturales, e incluso las quimeras con hermafroditismo (se deben a la fusión embrionaria de células de un hermano de diferente sexo y procedente de la fecundación de dos óvulos diferente(65)).

La explicación de la gemelaridad por aparición de dos cigotos al completarse la fecundación puede entenderse como una irregularidad “natural” causada por una ligera modificación del flujo de calcio desde la zona de entrada del espermio al óvulo. Ahora bien, también podría ser inducida por factores maternos; precisamente las diversas situaciones en que se da un incremento de la frecuencia de gemelaridad, existe una reducción de los niveles de calcio en la madre en el tiempo de la fecundación(66). En este caso esa irregularidad natural sería provocada por el estado materno.

Gemelación monocigótica por fisión del embrión preimplantatorio

Generalmente se da por supuesto que la gemelación se origina por una fisión del embrión que se deriva de “decisiones” moleculares que tie-

nen lugar no más tarde del día ocho del desarrollo embrionario(67). La causa de la gemelación por escisión es un retraso en el desarrollo temporal que refleja una parada bioquímica, y por tanto un enlentecimiento de la vida embrionaria precoz. Se asocia a niveles bajos de calcio en la madre por diversos factores como el bloqueo de los canales de calcio, lactancia (que comporta hipocalcemia), inducción de la ovulación o fecundación *in vitro*. Se ha descrito que el debilitamiento de la fuerza de los enlaces intercelulares pueda facilitar la escisión del embrión; la concentración de calcio en el blastocisto libre es significativamente más baja que cuando interacciona con el endometrio(68), y las proteínas de adhesión son dependientes de calcio. También se ha visto que la gemelación monocigótica es más frecuente en hembras(69), precisamente por el enlentecimiento del desarrollo precoz que conlleva la menor velocidad de replicación de dos cromosomas X respecto a un cromosoma X y otro Y.

Así pues la gemelación por escisión, cuando ocurre, no supone falta de organización intrínseca del embrión sino factores externos que le retrasan el contacto con el endometrio materno. El mantenimiento del embrión en un medio pobre en calcio puede originar debilitamiento de los enlaces intercelulares y deshacer la polarización axial, por lo que las células podrían organizarse en dos ejes de crecimiento.

Gemelación en el inicio de la implantación.

Los estudios de cultivo *in vitro* de blastocistos murinos desprovistos de la zona pelúcida muestran que de cada cien, uno origina gemelos por separación en dos unidades de la masa celular interna al iniciarse el cono de implantación en la zona opuesta al polo embrionario(70). *In vivo*, los mismos factores comentados, especialmente la fecundación *in vitro* y cultivo del embrión, llevan consigo un inicio de implantación inespecífica, sin sitio fijo, que aumenta la posibilidad de crecimiento en dos sentidos opuestos de las células de la masa celular interna del blastocisto. De hecho la unión del trofoectodermo del polo embrionario se une al endometrio a través de integrinas específicas que son dependientes de calcio(71); y requiere una total sincronía con una ventana de tiempo en que la implantación puede ser correcta(72).

4.2. Viabilidad intrínseca

Tres parámetros definen qué morfología se corresponde con el grado de viabilidad intrínseca del blastocisto *in vitro*; y se refieren, como es obvio, a la organización según los ejes diseñados con la polarización del cigoto: a) una cavitación iniciada en el día 4, que origina una cavidad excéntrica; b) la cavidad se expande y se alinea con la región de la masa celular interna delimitada por una capa de trofoectodermo, y c) la morfología de la masa celular interna presente un único foco. Por el contrario el grado de viabilidad disminuye drásticamente si antes de la expansión se forman vacuolas y más aún si se forman focos degenerativos esta zona(73). La cantidad de embriones inviables son el resultado de las manipulaciones *in vitro* del proceso y sería extrapolar en falso pensar que reproducen el proceso natural. Por otra parte, las técnicas para un diagnóstico preimplantatorio, que requieren tomar una o dos células de un embrión de tres días, han puesto de manifiesto la asombrosa habilidad para compensar el daño(74).

Sorprende una vez más como la ciencia biológica muestra la realidad y ayuda a acercarse al misterio de la vida.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) RODRIGUEZ ALCAZAR J (1997) Esencialismo y neutralidad científicas. En Ciencia, tecnología y sociedad: contribuciones para una cultura de la paz. Universidad de Granada. Rodríguez Alcázar J, Medina Doménech RM, y Sánchez Cazorla JA (Eds),. <http://www.ugr.es/~eirene>.
- (2) VERFAILLIE CM, PERA MF, LANSDORP PM (2002) Stem Cells: Hype and Reality. *Hematology*, 369-391.
- (3) BJORNSON CR, RIETZE RL, REYNOLDS BA, MAGLI MC, VESCOVI AL (1999) Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*. *Science* 283, 534-537.
- (4) CLARKE D, FRISEN J (2001) Differentiation potential of adult stem cells. *Current Opinion in Genetics & Development* 11, 575-580; REYA T, MORRISON SJ, CLARKE MF, WEISSMAN IL (2001) Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 414, 105-111; TEMPLE S (2001) The development of neural stem cells. *Nature* 414, 112-116.
- (5) JACKSON KA, MI T, GOODELL MA. (1999) Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 14482-14486; JACKSON KA, MAJKA SM, WANG H ET AL. (2001) Regeneration of

- ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 107, 1395–1402; LAGASSE E, CONNORS H, AL-DHALIMY M ET AL. (2000) Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nat Med* 6, 1229–1234; KRAUSE DS, THEISE ND, COLLECTOR MI ET AL. (2001) Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105, 369–377; GALLI R, BORELLO U, GRITTI A ET AL. (2000) Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells. *Nat Neurosci* 3, 986–991; CLARKE DL, JOHANSSON CB, WILBERTZ J ET AL. (2000) Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288, 1660–1663; ZULEWSKI H, ABRAHAM EJ, GERLACH MJ ET AL. (2001) Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate *ex vivo* into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 50, 521–33.
- (6) Cfr especialmente los trabajos de CATHERINE M. VERFAILLIE. ENTRE OTROS: REYES M, LUND T, LENVIK T, AGUIAR D, KOODIE L, VERFAILLIE CM. (2001) Purification and *ex vivo* expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood*. 98, 2615–2625; Overturf K, Al-Dhalimy M, Tanguay R, et al. (2002) Origin of endothelial progenitors in human post-natal bone marrow. *J Clin Invest*. 109, 337–346.
- (7) PALMIERI S, PETER W, HESS H ET AL. (1994) *Oct-4* transcription factor is differentially expressed in the mouse during establishment of the first two extraembryonic cell lineages involved in implantation. *Developmental Biology* 166, 259–267
- (8) ABDEL-RAHMAN B, FIDDLER M, RAPPOLEE D ET AL. (1995) Expression of transcription regulating genes in human preimplantation embryos. *Human Reproduction* 10, 2787–2792.
- (9) HANSIS C, GRIFO JAS, KREY LC (2000) *Oct-4* expression in inner cell mass and trophectoderm of human blastocysts. *Molecular Human Reproduction* 6, 999–1004.
- (10) REUBINOFF BE, PERA MF, FONG CY ET AL. (2000) Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation *in vitro*. *Nature Biotechnology* 18, 399–404.
- (11) SPRADLING A, DRUMMOND-BARBOSA D, KAI T (2001) Stem cells find their niche *Nature* 414, 98–104.
- (12) TSAI RVL, KITTAPPA R, MCKAY RDG (2002) Plasticity, niches, and the use of stem cells. *Develop Cell* 2, 707–712.
- (13) JIANG Y, JAHAGIRDAR BN, REINHARDT RE, SCHWARTZ LR, KEENE CD, ORTIZ-GONZALEZ XR, REYES M, . LENVIK T, LUND T, BLACKSTAD M, DU J, ALDRICH S, LISBERG A, LOW WC, LARGAESPADA DA, VERFAILLIE CM (2002) Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418, 41–49.

- (14) REYES M, LUND T, LENVIK T, AGUIAR DK, DIE L, VERFAILLIE CM (2001) Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood* 98, 2615-25. Lagasse E, Connors H, Al Dhalimy M et al. (2000) Purified hematopoietic stem cells can differentiate in hepatocytes *in vivo*. *Nat Med* 6, 1229-234.
- (15) YING QI-LONG, NICHOLD JENNIFER N, EVANS EP, SMITH AG (2002) Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 416, 545-547.
- (16) TADA M, TAKAHAMA Y, ABE K, NAKATSUJI N Y TADA T (2002) Nuclear reprogramming on somatic cells by *in vitro* hybridization with ES cells. *Curr Biol* 11, 1553-1558.
- (17) FERRARI G, CUSELLA-DE ANGELIS G, COLETTA M, PAOLUCCI E, STOMAIIOULO A, COSSU G, MAVILIO F (1998) Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279, 1528-1530.
- (18) PETERSEN BE, BOWEN WC, PATRENE KD, ET AL. (1999) Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284, 1168-1170; Alison M, Golding M, Lalani el N, Sarraf C. (1998) Wound healing in the liver with particular reference to stem cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 353, 877-894; Alison MR, Poulson R, Jeffery R, et al. (2000) Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 406, 257.
- (19) MAKINO S, FUKUDA K, MIYOSHI S ET AL (1999) Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J. Clin. Invest.* 103, 697-705.
- (20) GUSSONI E, SONEKA Y, STRICKLAND CD, BUZNEY EA, KHAN MK, FLIBNT AF, KUNKEL LM, MULLIGAN RC (1999) Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401, 390-394.
- (21) BIANCO P, RIMINUCCI M, GRONTHOS S, ROBEY PG (2001) Bone marrow stromal stem cells: *Nature*, Biology, and Potential Applications. *Stem Cells* 19, 180-192.
- (22) GAZIT D, TURGEMAN G, KELLEY P ET AL. (1999) Engineered pluripotent mesenchymal cells integrate and differentiate in regenerating bone: a novel cell-mediated gene therapy. *J. Gene Med.* 1, 121-133.
- (23) HORWITZ EM, PROCKOP DJ, FITZPATRICK LA. ET AL. (1999) Transplantability and therapeutic effects of bone marrow derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat. Med* 5, 309-313.
- (24) PETIT I, SZYPER-KRAVITZ M, NAGLER A, LAHAV M, PELED A, ET AL. (2002) G-CSF induces stem cell mobilisation by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nature Immunology* 3, 687-694.
- (25) KÖRBLING M, KATZ RL, KHANNA A, ET AL. (2002) Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells. *N Engl J Med* 346, 738-746.
- (26) KRAUSE DS, THEISE ND, COLLECTOR MI, ET AL. (2001) Multi-organ multilineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105, 369-

- 77; ALISON MR, POULSOM R, JEFFERY R, ET AL. (2000) Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 406, 257; THEISE ND, NIMMAKAYALU M, GARDNER R, ET AL. (2000) Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32, 11-16.
- (27) ZUK PA, ZHU M, MIZUNO H ET AL. (2001) Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Eng.* 7, 211-228.
- (28) SAFFORD KM, HICOK KC, RICE H, SAFFORD SD, HALVORSEN YDC, WILKISON WO, GIMBLE JM, RICE HE (2002) Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys. Res. Comm.* 294, 371-379.
- (29) ARTHUR Z (2002) Liver regeneration:the emergence of new pathways *Med Sci Monit* 8,53-63.
- (30) PERIN, E.C. GENG, Y-J, WILLERSON JT. (2003) Adult stem cell therapy in perspective. *Circulation* 107, 935-944.
- (31) ORLIC, D., KAJSTURA, J., CHIMENTI, S., ET AL. (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701-705. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, ET AL. (2000) Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 10344-10349; FERRARI G, CUSELLA-DE ANGELIS G, COLETTA M, ET AL. (1998) Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279, 528-530.
- (32) JACKSON K, MAJKA SM, WANG H, ET AL. (2001) Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest.* 107, 1395-1402.
- (33) WANG JS, SHUM-TIM D, CHEDRAWY E, CHIU RC (2001) The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 699-705.
- (34) SAMM CH., WESTPHAL, B. KLEINE, H.D. ET AL. (2003) Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 361, 45-47. Tse, H.F., Kwong, Y.L., Chan J.K.F. et al. (2003) Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 361, 47-49.
- (35) MENASCHE P, HAGEGE AA, SCORSIN M, ET AL. (2001) Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 357, 279-280.
- (36) RYU S, KODAMA S, RYU K, SCHOENFELD DA AND FAUSTMAN DL (2001) Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function. *J. Clin. Invest.* 108, 63-72; FAUSTMAN DL (2002) Reversal of established autoimmune diabetes by *in situ* beta-cell regeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 961, 45-47.
- (37) ABRAHAM EJ, LEECH CA, LIN JC, ZULEWSKI H AND HABENER JF (2002). Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic

- islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 143, 3152-3161.
- (38) YANG L, LI S, HATCH H, AHRENS K, CORNELIUS JG, PETERSEN BE, PECK AB (2002). *In vitro* trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 99, 8078-83.
- (39) SCHWARTZ RE, REYES M, KOODIE L, JIANG Y, BLACKSTAD M, LUND T, LENVIK T, JOHNSON S, HU WS, VERFAILLIE CM (2002). Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J. Clin. Invest.* 109, 1291-1302.
- (40) RAMIYA VK, MARAIST M, ARFORS KE, SCHATZ DA, PECK AB, CORNELIUS JG (2000). Reversal of insulin-dependent diabetes using islet generated *in vitro* from pancreatic stem cells. *Nature Medicine* 6, 278-282; ZULEWSKI H, ABRAHAM EJ, ABRAHAM EJ, GERLACH MJ, DANIEL PB MORTZ W, MULLER B, VALLEJO M, THOMAS MK AND HABENER JF (2001). Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islet differentiated *ex vivo* into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 50, 521-533; BONNER-WEIR S. AND SHARMA A (2002) Pancreatic stem cells. *J. Pathol.* 197, 519-526.
- (41) IANUS A, HOLZ GG, THEISE N D, HUSSAIN MA (2003) *In vivo* derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J. Clin. Invest.* 111, 843-850; LEE VM AND STOFFEL M. (2003) Bone marrow: An extra-pancreatic hideout for the elusive pancreatic stem cell? *J. Clin. Invest.* 111, 799-801.
- (42) CLARKE DL, JOHANSSON CB, WILBERTZ J, ET AL. (2000) Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288, 1660-1663.
- (43) SANCHEZ-RAMOS J, SONG S, CARDOZO-PELAEZ F, ET AL. (2000) Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*. *Exp Neurol.* 164, 247-256.
- (44) MEZEY E, CHANDROSS KJ, HARTA G ET AL. (2000) Turning blood into brain: Cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science* 290, 1779-1782; WOODBURY D, SCHWARZ EJ, PROCKOP DJ, BLACK IB. (2000) Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res.* 15, 364-370.
- (45) TUSZYNSKI MH (2000) Intraparenchymal NGF infusions rescue degenerating cholinergic neurons. *Cell Transplant* 9, 629-636; Kondo T, Raff M (2000) Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotent CNS stem cells. *Science* 289,1754-1757.
- (46) FALLON J ET AL. (2000) *In vivo* induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 14686-14691.

- (47) LUQUIN R, ET AL. AND LÓPEZ-BARNEO J. (1999) Recovery of chronic parkinsonism monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates. *Neuron* 22, 743-7550.
- (48) THOMSON JA, ODORICO JS (2000) Human embryonic stem cell and embryonic germ cell lines. *Trends in Biotechnology* 18, 53-57.
- (49) PIOTROWSKA K, WIANNY F, PEDERSEN RA, ZERNICKA-GOETZ M (2001) Blastomeres arising from the first cleavage division have distinguishable fates in normal mouse development. *Development* 128, 3739-3748; WINKEL GK, PEDERSEN RA (1988) Fate of the inner cell mass in mouse embryos as studied by microinjection of lineage tracers. *Developmental Biology* 127, 143-156; PIOTROWSKA K, ZERNICKA-GOETZ M (2001) Role for sperm in spatial patterning on the early mouse embryo. *Nature* 409, 517-521; GARDNER RL (2001) Specification of embryonic axes begins before cleavage in normal mouse development. *Development* 128, 839-847.
- (50) ROSSANT J. (1995) Development of the extraembryonic lineages. *Semin Cell Dev Biol* 6, 237-247.
- (51) GARDNER RL (1982) Investigation of cell lineage and differentiation in the extraembryonic endoderm of the mouse embryo. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 68, 175-198.
- (52) ITSKOVITZ-ELDOR J, SCHULDINER M, KARSENTI D, EDEN A, YANUKA O, AMIT M, SOREQ H, BENVENISTY (2000) Embryoid Bodies (EBs) studies. *Mol Med* 6, 88-95.
- (53) DESBAILLETS I, ZIEGLER U, GROSCURTH P, GASSMANN M (2000) Embryoid bodies: an in vitro model of mouse embryogenesis. *Exp Physiol* 85, 645-651.
- (54) ROSSANT J (2001) Stem cells from the Mammalian blastocyst *Stem Cells* 19,477-82.
- (55) HANSIS C, GRIFO JAS, KREY LC (2000) *Oct-4* expression in inner cell mass and trophectoderm of human blastocysts. *Molecular Human Reproduction* 6, 999-1004.
- (56) BEDDINGTON RSP, ROBERTSON EJ (1989) An assessment of the developmental potential of embryonic stem cells in the midgestation mouse embryo. *Development* 105, 733-737; NAGY A, GOCZA E, DIAZ EM ET AL. (1990) Embryonic stem cells alone are able to support fetal development in the mouse. *Development* 110, 815-822.
- (57) SMITH AG, HEATH JK, DONALDSON DD ET AL. (1988) Inhibition of pluripotential embryonic stem cell differentiation by purified peptides. *Nature* 336, 688-690; WILLIAMS RL, HILTON DJ, PEASE S ET AL. (1988) Myeloid leukaemia inhibitory factor maintains the developmental potential of embryonic stem cells. *Nature* 336, 684-687.
- (58) TSAI RYL, MCKAY RDE. (2002). A nucleolar mechanism controlling cell proliferation in stem cells and cancer cells. *Genes & Development* 16, 2991-3003.

- (59) ZERNICA-GOETZ M. (2002) Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse. *Development* 129, 815-829. Gardner RL (2001) The initial phase of embryonic patterning in mammals *Internat Rev Cytol* 203, 233-290.
- (60) HELEN PEARSON. (2002) Your destiny from day one. *Nature* 418, 14-15.
- (61) PIOTROWSKA K, ZERNICA-GOETZ M. (2002) Early patterning of the mouse embryo-contributions of sperm and egg. *Development* 129, 5803-5813.
- (62) CIEMERYCH MA, MARO B, KUBIAK JZ. (1999) Control of duration of the first two mitoses in a mouse embryo. *Zygote* 7, 293-300.
- (63) DAY ML, JOHNSON MH, COOK DI. (1998) Cell cycle regulation of a T-type calcium current in early mouse embryos. *Eur. J. Physiol.* 436, 834-842.
- (64) SPENCER R. (1992) Comjoined twin theoretical embryologic basic. *Teratology* 45, 591-602.
- (65) STRAIN L, DEAN JCS, HAMILTON MPR, BONTHRON DT (1998) A true hermaphrodite chimera resulting from embryo amalgamation after *in vitro* fertilization. *New England Journal of Medicine* 338, 166-169.
- (66) STAINMAN G. (2001) Mechanisms of Twinning III. Placentation, Calcium Reduction and Modified Compaction *The Journal of Reproductive Medicine* 46, 995-1002; BOKLAGE CE (1987) Twinning, nonrighthandedness, and fusion malformations: Evidence for heritable causal elements held in common. *Am J Med Genet* 28, 67-84.
- (67) Cfr. revisión: STEINMAN G. (2001) Mechanisms of Twinning Medicine II. Laterality and Intercellular Bonding in Monozygotic Twinning. *The Journal of Reproductive Medicine* 46, 473-479.
- (68) LUTWAK-MANN C, MCINTOSH JEA (1971) Calcium content and uptake of Ca in rabbit blastocysts and their environment. *J Reprod Fertil* 27, 471-475.
- (69) JAMES WH (1980) Sex ratio and placentation in twins. *Ann Hum Biol* 7, 273-276; STEINMAN (2001) Mechanisms of Twinning IV. Sex Preference and Lactation. *The journal of Reproductive Medicine* 46, 1003-1007.
- (70) HSU YC, GONDA MA (1980) Monozygotic Twin Formation in mouse embryos *in vitro*. *Science* 209, 605-606
- (71) FRENETTE PS, WAGNER DD (1996) Adhesion molecules: Part I. *N Engl J Med* 334, 1526-1529.
- (72) GENBACED OD ET AL. (2002) Trophoblast L- selectin mediated adhesion at the maternal – fetal interface. *Science* 299, 405-408.
- (73) BALABAN B ET AL. (2000) Blastocyst quality affects the success of blastocyst-stage embryo transfer. *Fertility and Sterility* 74, 282-287.
- (74) HARPER JC, DELHANTY JDA, HANDYSIDE A (2001) *Preimplantation Genetic Diagnosis*, Wiley, New York.

Aplicación terapéutica de las células troncales adultas y embrionarias. ¿Mito o realidad?

PEDRO CUEVAS SÁNCHEZ

Departamento de Investigación. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

La renovación y la regeneración de tejidos y órganos es diferente en el embrión y el feto y en el individuo adulto. La morfogénesis embrionaria y fetal se produce por un doble mecanismo: a) a partir de la multiplicación de células diferenciadas y b) generando células diferenciadas originadas de células indiferenciadas (células troncales). En el individuo adulto al regeneración y renovación tisular se realiza casi exclusivamente por multiplicación de células diferenciadas. Sin embargo, en el individuo adulto también existe una población escasa de células troncales indiferenciadas en prácticamente todos los tejidos y órganos. Estas células adultas troncales intrínsecas son capaces de diferenciarse para regenerar el tejido u órgano en el que yacen, pero su eficacia reparadora es muy limitada por su escaso número. Por esta circunstancia se ha preconizado el implante de células troncales para obtener un beneficio terapéutico considerable (terapia celular). La terapia celular heteroplástica preconiza el uso de células troncales embrionarias, mientras que la terapia celular autoplástica se basa en el uso de células troncales del propio individuo. Hasta el momento se han descrito como fuente más importante de células troncales adultas la médula ósea y la grasa subcutánea.

No se puede ignorar que los estudios sobre células troncales embrionarias han permitido sentar las bases científicas sobre la importancia de la medicina reparadora utilizando células troncales. Reconocidos estos hechos, actualmente solo existen datos irrefutables sobre el beneficio terapéutico obtenido empleando en humanos la terapia celular autoplástica.

En nuestra opinión, el debate suscitado sobre el empleo de células troncales embrionarias o adultas se debe fundamentalmente a que ha sido “sacado de su contexto clínico”. Si analizamos las ventajas del uso de células troncales adultas o embrionarias, dejando a un lado las consideraciones, muy valiosas por cierto, éticas o morales, sin ninguna duda, hoy por hoy el empleo de células troncales embrionarias es una fantasía, fun-

damentalmente porque estas células, cuando se multiplican in vitro, desarrollan antígenos de superficies y, cuando se implantan in vivo, provocan tumores.

Las células troncales adultas son células pluripotenciales capaces de diferenciarse en diferentes tipos celulares, no hematológicos, cuando colonizan o son implantadas en el animal o individuo adulto. La diferenciación de estas células está directamente regulada por las señales moleculares que reciben del tejido en el que son implantadas. Hasta el momento los datos experimentales, publicados sobre la plasticidad de las células troncales adultas procedentes de la médula ósea, permiten afirmar que dichas células pueden diferenciarse en los siguientes tipos celulares:

Tabla I

Plasticidad potencial de las células troncales adultas contenidas en la médula ósea.

Músculo cardíaco

Músculo esquelético

Células endoteliales

Higado

Adipocitos

Osteocitos

Condrocitos

Neuronas

Células gliales

Experimentalmente se ha demostrado que las células troncales adultas, procedentes de la médula ósea animal y administradas sistémicamente, son capaces de salir del sistema circulatorio, invadir un órgano isquémico y diferenciarse en neuronas, células endoteliales o cardiomiocitos para reducir los déficits neurológicos y mejorar la contractilidad miocárdica en modelos de isquemia en el cerebro y el corazón, respectivamente. Esta mejoría funcional es debida en parte a la diferenciación de las células troncales en neuronas en el área de penumbra y, en cardiomiocitos y células endoteliales en el área de riesgo. Además, las células troncales implantadas pueden permanecer indiferenciadas y sintetizar factores angiogénicos y antiapoptóticos, fundamentalmente proteínas de la familia de los factores de crecimiento para fibroblastos (FGF), que impedirían la extensión de la lesión isquémica favoreciendo la angiogénesis e inhibirían, además, la muerte por apoptosis.

Estos datos experimentales apoyan el interés científico y clínico de la medicina regenerativa empleando células troncales adultas autólogas (terapia celular autoplástica). En la siguiente tabla se exponen los beneficios terapéuticos obtenidos en diferentes patologías humanas tras el uso de células troncales autólogas procedentes de la médula ósea, del músculo esquelético y de la grasa subcutánea

Tabla II

Eficacia terapéutica de células troncales adultas

Fracturas óseas (CTMO)

Osteogénesis imperfecta infantil (CTMO)

Regeneración del epitelio intestinal (CTMO)

Infarto agudo de miocardio (CTMO, CTME)

Insuficiencia cardíaca (CTMO, CTME)

Isquemia severa de miembros inferiores (CTMO)

Fístulas recto-vaginales asociadas a la enfermedad de Crohn (CTGS)

CTMO: células troncales de médula ósea

CTME: células troncales de músculo esquelético

CTGS: células troncales de grasa subcutánea

Hasta ahora, los estudios preliminares en humanos empleando células troncales adultas autólogas demuestran que esta terapia carece de efectos secundarios (edema o transformación celular). Además, el empleo de células troncales adultas como terapia regenerativa en diferentes situaciones patológicas humanas tiene las ventajas, en contra de lo que sucede con el teórico futuro uso de células troncales embrionarias humanas, de no necesitar ningún tratamiento inmunosupresor y elude, además, cualquier problema ético o religioso.

Los defensores del empleo de células troncales embrionarias se basan fundamentalmente en el éxito experimental obtenido en animales de laboratorio al implantar en el bazo células embrionarias capaces de sintetizar insulina. Aparte de los problemas prácticos, éticos y clínicos que se intuyen cuando se plantea la terapia con células troncales embrionarias para curar la diabetes, se insiste para justificar su uso que no existe otra alternativa terapéutica eficaz. Los recientes datos experimentales obtenidos en nuestro laboratorio apuntan en sentido contrario. Efectivamente, hoy sabemos que el implante de células troncales adultas puede también ser eficaz en el tratamiento de la diabetes, mediante un mecanismo que reproduce lo que normalmente ocurre durante la neogénesis insular.

El páncreas es un órgano mixto, endocrino y exocrino de origen endodérmico, formado a partir del esbozo de la porción duodenal del tubo digestivo. La porción exocrina que permanece conectada al sistema tubular excretor forma acinis que segregan enzimas en el duodeno. Por el contrario, la porción endocrina forma islotes que liberan hormonas a la sangre. El páncreas endocrino está constituido por cuatro tipos celulares: a) células β segregan insulina; b) células α , fabrican glucagén; c) célula δ , segregan somatostatina y d) células PP, sintetizan el péptido pancreático. La vida media de las células β es de 48 a 56 días y su reconstitución se realiza por multiplicación de las células β y por neogénesis de células troncales adultas de los conductos pancreáticos, participando en dicho

proceso los FGF. En la siguiente figura, aparece esquematizado el proceso de neogénesis insular.

FIGURA 1

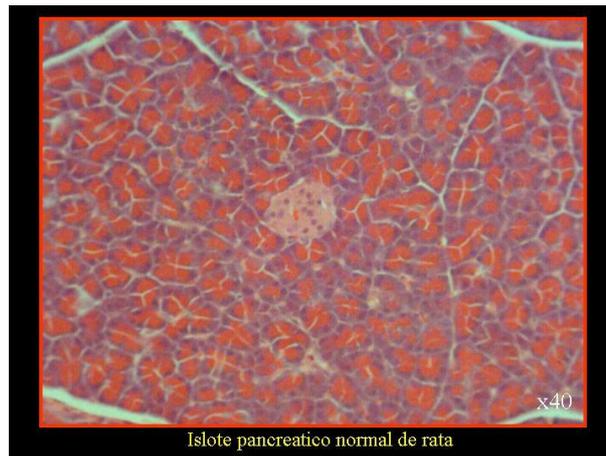
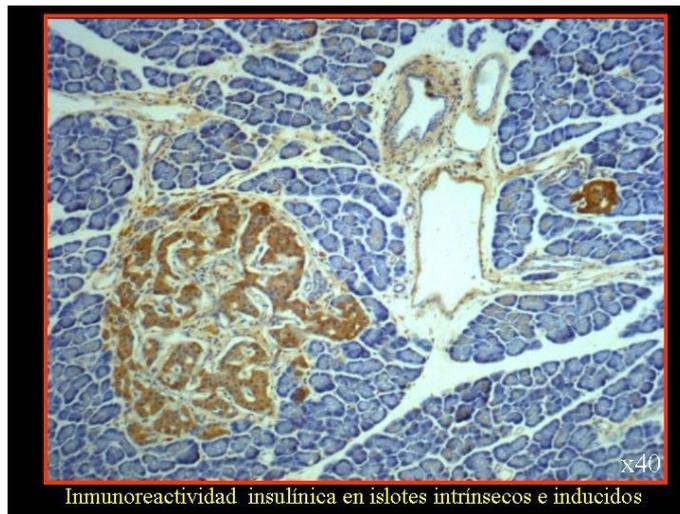
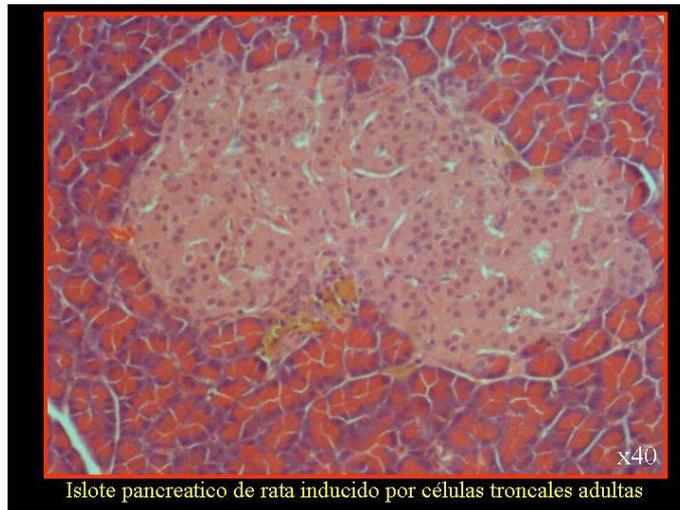


FIGURA 1.- Esquema sobre la influencia de diversos factores de crecimiento en la formación de los islotes pancreáticos. Las células mesenquimatosas (c.m) liberan FGF y EGF que inducen la diferenciación de las células troncales ductales (c.t.d.) en células insulares (c.i.); d: esbozo duodenal; s.e: sistema excretor. a.p: acinis pancreáticos

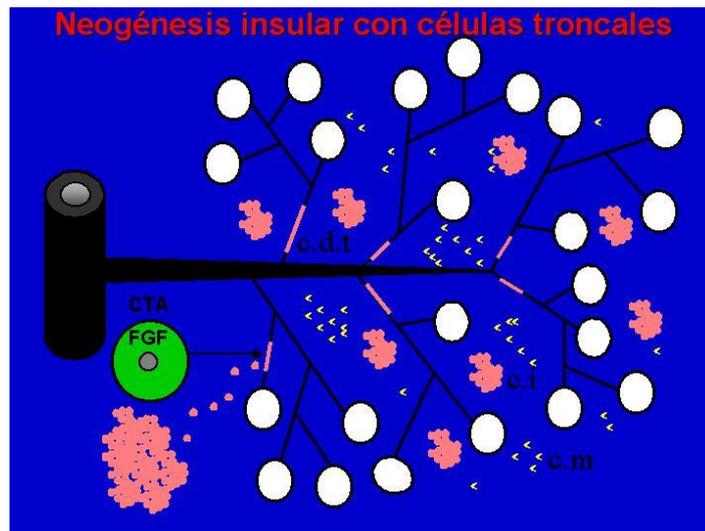
La hiperglucemia impide la replicación y la neogénesis de las células β . En estas condiciones la neogénesis de células β se realiza a partir de la transdiferenciación de células acinares. Cuando se implantan células troncales adultas procedentes de la médula ósea en un páncreas normal de rata se produce una exuberante neogénesis insular (compare el tamaño del islote de la figura 2 con el de la figura 3), fundamentalmente a partir de células troncales ductales.

FIGURAS 2 Y 3



Además los islotes neoformados tras el implante de células troncales son capaces de sintetizar insulina, como demuestra la Figura 4.

FIGURA 4



Por lo tanto, las células troncales implantadas inducen la neogénesis insular no por su transformación en células β , sino por su capacidad de inducir la multiplicación y diferenciación de las células ductales en células β . En la figura 5 se representa en forma de esquema la implicación de las células troncales adultas en la neogénesis insular.

FIGURA 5

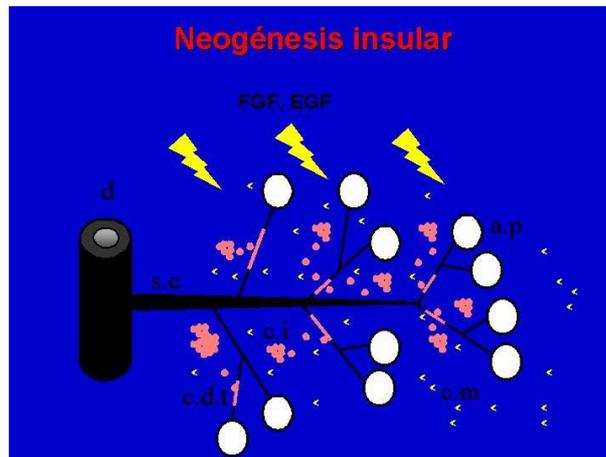


FIGURA 5.- Esquema sobre la influencia del implante de células troncales adultas procedentes de la médula ósea en la neogénesis

Son necesarios experimentos en animales diabéticos para poder demostrar si la capacidad inductora de las células troncales adultas también puede corregir o curar la diabetes. Estos experimentos se están realizando actualmente en nuestro laboratorio. De acuerdo con los datos experimentales disponibles actualmente, la terapia celular autoplástica es el procedimiento más eficaz para infundir localmente proteínas, como el FGF, con la finalidad de reparar tejidos u órganos dañados.

Como conclusión y de acuerdo con los datos experimentales y clínicos disponibles, consideramos que la terapia celular autoplástica con células troncales adultas es un procedimiento terapéutico eficaz para corregir o curar diversas enfermedades con gran impacto económico y social. Por el contrario el uso de células troncales embrionarias es hoy por hoy un procedimiento terapéutico de muy difícil aplicación clínica.

Anal. Real Acad. Nal. Farm., 2003, 69:

————— *Revisión* —————

La Farmacia: de la Física a la Biología. La existencia de “fantasmas”^{*}

FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

El problema científico y filosófico de la independencia o no de la Biología respecto de la Física constituye una constante histórica desde el establecimiento de ambas disciplinas como ciencias modernas. En este trabajo se aborda el problema, según su desarrollo en la segunda mitad del siglo XX, desde una perspectiva disciplinar, con el recurso literario de los “fantasmas” introducido por Schrödinger y en un marco de referencia bidimensional: con una coordenada histórica y otra coordenada española.

Dos modos opuestos, aunque convergentes, han florecido a lo largo de la historia: el *expansionismo* de la Física sobre la Biología y el *reduccionismo* de la Biología a la Física. En el momento presente dominan en Biología el *reduccionismo genético* y el *reduccionismo molecular*.

La conclusión es clara: el conocimiento de la constitución estructural matérica — o de los elementos constituyentes de un sistema— no es suficiente para el conocimiento pleno del sistema complejo con sus relaciones intrínsecas y su conducta en y ante el ambiente. Esto no sólo se constata en la Biología sino también en la Química e incluso en la propia Física.

Palabras clave: Reduccionismo.— Mecanicismo.—Farmacia.— Física— Biología.— Erwin Schrödinger.— Julio Palacios.— Severo Ochoa.

^{*} Texto reducido del *Discurso de recepción* como Académico Correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia, leído el día 14 de noviembre de 2002

SUMMARY**Pharmacy: from Physics to Biology. On the existence of “phantoms”**

The scientific and philosophical problem about the dependence or independence of Biology from Physics constitutes a historical constant since the initial founding of both disciplines as modern sciences. The development of the problem along the second half of twentieth century has been taken as a guide for this study. The perspective chosen is that suggested by the nature of both scientific disciplines, and it is made through the literary recourse to the “phantoms” introduced by Schrödinger. The frame of reference is two-dimensional: with historical and Spanish coordinates.

Two opposite but convergent attitudes towards this issue have flourished along history: the *expansionism* of Physics towards Biology, and the *reductionism* of Biology to Physics. At the present moment *genetic reductionism* and *molecular reductionism* are governing in Biology.

The conclusion is sound: the knowledge of the structural constitution of matter - or of the elements which constitute a certain system- is not enough for knowing the complete complex system, with its intrinsic relationships and its behaviour in and at the face of its environment. This is confirmed not only in Biology but in Chemistry and even in Physics as well.

Key words: Reductionism.— Mechanicism.— Pharmacy.— Physics.— Biology.— Erwin Schrödinger.— Julio Palacios.— Severo Ochoa.

<<Es de suponer que la física actual no sea bastante para explicar todos los fenómenos biológicos; pero si se descarta de antemano la existencia de “fantasmas”, se da por supuesto que toda la biología quedará dentro de la futura física.>>

(Julio Palacios, “De la Física a la Biología”, 1947)

1. El problema objeto de estudio.

¿Dónde? ¿Cómo? ¿Con quién? ¿Por qué surge el problema? La vuelta definitiva a España de Severo Ochoa tuvo lugar en 1986. Hacía poco que se había fallado el Premio Nacional de Investigación Científica “Santiago Ramón y Cajal” (1), único Premio Nacional entonces existente junto al Cervantes y en su primera edición, que se concedió de forma compartida a Severo Ochoa y Xavier Zubiri. También acabábamos de editar *Xavier Zubiri: Breve recorrido de una vida*, de Carmen Castro, biogra-

fía (2) excepcionalmente bella además de documentalmente rica. Las relaciones con Carmen Castro –*bocadillo*, decía ella, entre su padre Américo Castro y su esposo Xavier Zubiri- se intensificaron y con ella de anfitrióna entré en relación con Severo Ochoa. Esta solemne ocasión presen-tiza entrañables recuerdos y renueva el encuentro con sus ideas en franco diálogo y tenso debate.

A mí me había sorprendido sobremanera la expresión del biólogo molecular asturiano tan suya, por radical y reiterada, de que <<hasta el amor se explicará desde las partículas elementales>>. El amor, considera-do aquí como la máxima manifestación en complejidad de un fenómeno biológico; las partículas elementales, las de la Física (en esos momentos y ahora, básicamente, las consideradas como constituyentes últimos de la materia, quarks y gluones). Por otra parte, en el *Discurso inaugural* del curso 1997 en esta Real Academia, Rodríguez Villanueva recuerda en sus *Impresiones sobre Severo Ochoa* otras expresiones de sentido cualitati-vamente análogo aunque en otros dos niveles menos extremos: <<la pa-sión que vivía Severo Ochoa cuando, según sus palabras, “pretendía com-prender la vida a nivel molecular”>> (3) y, en otro lugar, <<manifestaba su convicción de que “lo que funciona en la vida es la física y la química, nada más”>> (4). En mi condición de modesto profesional de la Física, “increyente” en numerosos aspectos de los que presume el conocimiento actual de mi ciencia, un Premio Nobel en Biología, se me manifestaba con absoluta convicción, y continúo con palabras mías, como “creyente” de hecho en que la Biología sería pronto un capítulo más de la Física. So-bre el tema hablamos en Madrid y durante nuestra estancia en San Sebas-tián siempre con Carmen Castro como testigo, amiga común y aproxima-dora. Nunca salí de mi asombro. Muchas veces he pensado en el proble-ma pero quedándome en dos aspectos marginales y superficiales: 1ª) La necesidad personal de reflexionar sobre él; y 2ª) ¿Cómo don Severo po-dría pensar así, siendo que a mí me repugnaba la idea? Desde entonces había considerado la reflexión sobre el tema como una asignatura pen-diente.

El honor que me concede esta Real Academia Nacional de Farma-cia me ha impelido a enfrentarme, por fin, con el problema. Sobre él pre-tendo reflexionar.

¿Cómo lo enunciamos de manera explícita? Puede expresarse, con más rigor, mediante un breve catálogo de preguntas con algunas consideraciones complementarias.

1ª. *Desde la Física*: la Física ¿engloba la Biología?, ¿integra a la Biología? Esta orientación en su afirmación de raíz filosófico-científica condujo, como veremos, a lo que denominaré el *expansionismo* de la Física, actitud que considero pretensión, ilusión, utopía, desvarío.

2ª. *Desde la Biología*: la Biología ¿es ciencia diferente de la Física o sólo un capítulo de ésta?, ¿tiene leyes distintas –otras- o no? Esta otra orientación, en la hipótesis integradora y también en su raíz filosófico-científica, se conoce en la actualidad, aunque referida sólo al ámbito de la propia Biología, como *reduccionismo*, en la creencia de la total explicación de lo compuesto o/y complejo en función exclusiva de los componentes o supuestos únicos constituyentes básicos. En esta orientación nuestro admirado Ochoa se nos presentaría como *extremista* por extender sus creencias reduccionistas mucho más allá de los límites mínimos de lo considerado Biología, traspasar los tradicionales de la Química y apuntar en su reduccionismo a lo más reduccionista de la propia Física, las partículas elementales, presupuestamente las últimas que, en su caso, se encontraran como resultado final no ya necesariamente de la investigación humana por venir sino de la realidad radical de la Naturaleza.

3ª. Con más precisión aunque en forma extensa: ¿En el conjunto determinado por las partículas elementales, las constantes físicas y las leyes físicas que se conocen o se refieren al ámbito actualmente considerado como Física está “escrito” todo lo existente en el Cosmos y todo funcionamiento en/de él ... o hay fenómenos que verifican otras leyes o introducen unos mecanismos que de ninguna manera se pueden explicar mediante las referidas leyes físicas? Estas “nuevas leyes” o “novedosos mecanismos”, en el caso de existir, fueron considerados en la época que ya he avanzado que denomino *expansionista* de la Física como “fantasmas”, figura que se introduce en el marco de la literatura, la ciencia ficción y el misterio tan propios de la ciencia del siglo XX, especialmente de la Física (5).

2. Orientación: perspectiva *disciplinar*

“La Farmacia: de la Física a la Biología” (6) es el título elegido para este discurso de recepción como Académico Correspondiente en esta Real Academia Nacional de Farmacia. El tratamiento de la expresión “de la Física a la Biología” puede hacerse desde diferentes perspectivas. Tres se me presentan con especiales atractivos, que denomino, respectivamente, *disciplinar*, *cósmica* y *metafísica*.

La **perspectiva disciplinar** es la que parece reflejar la expresión titular de referencia en una primera impresión: la consideración de la Física y de la Biología como dos ciencias de la Naturaleza. Destaco el uso de mayúsculas para la designación de las disciplinas científicas.

La **perspectiva cósmica** se refiere propia y directamente a la historia del Cosmos: naciente en el *Big bang* como física y sólo física y evolucionando como sólo física hacia la química ... para posteriormente surgir y desarrollarse en la Tierra –y quizás en otros lugares en otros momentos- ese misterio actual que es la Vida, es decir, biología.

La **perspectiva metafísica** se refiere también a la historia del Cosmos, a su evolución, pero estudiada filosóficamente, al modo como lo hizo Zubiri en su *Estructura dinámica de la realidad* (7).

En esta ocasión he optado por la perspectiva *disciplinar*. Por ello “de la Física a la Biología” se refiere al ámbito científico que ocupa el intervalo que delimitan como extremos dichas disciplinas científicas, que desde hace más de veinte siglos y con más o menos precisión en sus objetos, en sus contenidos y métodos, se han denominado, respectivamente, Física y Biología.

3. El recurso a los “fantasmas”

¿Por qué los “fantasmas” pueden participar en una reunión científica tan solemne?. En la plenitud de su gloria, superado el trauma del exilio asociado a la persecución nazi y definitivamente establecido en Dublín, Erwin Schrödinger, el creador de la Mecánica ondulatoria en 1926, la versión continuista de la Física Cuántica, y premio Nobel (con Paul Dirac) de Física de 1933, dictó, en plena Guerra Mundial, en febrero de 1943, en el *Institut for Advances Studies* del *Trinity College* de Dublín unas conferencias que se publicaron con el título *What is life? -¿Qué es la*

vida?- por Cambridge University Press en 1944, libro extraordinario que se convirtió en clásico, tuvo siete ediciones de Cambridge y se reeditó numerosísimas veces en diferentes lenguas.

En el último capítulo (8) “¿Está basada la vida en las leyes de la Física?” y en el primer párrafo de éste, “Nuevas leyes que pueden esperarse en el organismo”, escribe:

<<Un ingeniero familiarizado sólo con máquinas de vapor, después de examinar la constitución de un motor eléctrico, estaría dispuesto a decidir que éste funciona de acuerdo con principios que todavía no entiende [...] Por el hecho de que se ponga a girar conectando un conmutador, sin tener caldera ni vapor, no supondrá que un motor eléctrico está impelido por un fantasma>>.

El físico español Julio Palacios glosa y critica la obra del Nobel en su *De la Física a la Biología* en 1947 (9) dando a conocer, indirectamente, las ideas de Schrödinger en el entonces cerrado ámbito intelectual español de los años 40. Y escribe, mejor continúa escribiendo, acerca de los “fantasmas”. Así, para recordar la cita de Schrödinger:

<< ... no se le ocurrirá al ver que la dínamo empieza a rodar sin más que dar vuelta a una llave, sin horno ni vapor, que hay un “fantasma” que la hace marchar>>. (10).

Y de manera más directa y más apropiada para el tema que nos reúne:

<<Cuando describe Schrödinger tan acertadamente la actitud de un ingeniero termodinámico al contemplar por vez primera una central eléctrica, afirma que no se le ocurrirá pensar que hay allí un fantasma, sino que opinará que hay algo que, una vez conocido, constituirá un nuevo capítulo de la física, y los hechos le dan la razón.

De un modo análogo, es de suponer que la física actual no sea bastante para explicar todos los fenómenos biológicos; pero **si se descarta de antemano la existencia de “fantasmas”, se da por supuesto que toda la biología quedará dentro de la futura física.**>> (11).

Es verdad que tanto Schrödinger como Palacios, hombres reflexivos y físicos eminentes, fueron *expansionistas*, como veremos, pero exageradamente *moderados*; ni uno ni otro, que ahuyentaron los “fantasmas” de la Física, negaron su existencia como imágenes de la novedad radical que suponía el tránsito de la Física a la Biología.

Los “fantasmas” representarían, pues, en su caso, no ya las nuevas constituciones estructurales de la materia sino sobre todo nuevas constantes, nuevos procesos, nuevas leyes inexplicables por y desde la Física, y que explicaran *por qué* esas constituciones (y no otras) con esas propiedades intrínsecas (y no otras) y con esas conductas (y no otras), y en alguna medida en función, claro está, en su caso, de los constituyentes integrantes independientes.

El tránsito de las leyes físicas a las biológicas significaría la aparición de “fantasmas”, la progresiva constitución de materia de mayor complejidad sería también obra de “fantasmas”, así como su funcionalidad intrínseca y su conducta extrínseca, en relación con el medio.

Yo me confieso: soy físico pero creo en los “fantasmas”, porque se me presentan en la propia Física, donde también existen muchos y diversos aunque pueden ser considerados, a mi modo de ver, en comparación, sólo como “fantasmitas”.

4. Dos dimensiones: *histórica* y *española*

Planteado el problema y elegido, en la presente ocasión, un solo punto de vista, la perspectiva disciplinar, lo enmarcaré exclusivamente en dos dimensiones: una *dimensión histórica* y otra *dimensión española*, ambas muy familiares para mí.

4.1. La dimensión histórica: del *expansionismo* de la Física al *reducionismo* de la Biología

La *dimensión histórica* envía su luz sobre el intervalo del siglo XX, enfocando especialmente los subintervalos de las décadas de los 30 y 40 y del entorno del año 2000; si se quiere, historia de la ciencia de la segunda mitad del siglo XX (12).

4.1.1. Los años 40. En el “fin” de la Física y “orto” de la Biología: el *expansionismo* de la Física

La Física ha alcanzado supuestamente su “fin” en los primeros años 30: reconocimiento de las teorías especial y general de la Relatividad, establecimiento de la Física cuántica “definitiva”, convicción generalizada de la expansión del Universo, y descubrimiento del neutrón como última partícula elemental conocida para explicar “por completo” la constitución de la materia; sólo le quedan flecos, insisto, supuestamente. Las Física atómica y nuclear permiten conocer, se piensa que total y definitivamente, la estructura íntima de la materia.

En estos años 30, en la *desatada crisis de fundamentos* y al hilo de la integración por absorción de la teoría de Newton (modelo máximo de ciencia hasta primeros del siglo XX) por la teoría de Einstein, se genera una actitud, obviamente extrema a mi parecer, promotora de un movimiento de “Unidad de la Ciencia”, de aspiración a una “ciencia única”, basado en la creencia de que todas las ciencias (de la Naturaleza) serían (deberían ser) *reducidas* a una superteoría (que obviamente pertenecería al campo de la Física). Al menos desde la perspectiva disciplinar que hoy nos reúne este proceso no es propiamente de reducción del resto a la Física sino que se manifiesta claramente como de expansión de la Física, pretendiendo dominar los ámbitos de la Química y de la Biología; por eso lo denomino de *expansionismo* de la Física.

En 1945 se producen las explosiones de las “bombas atómicas” sobre Hiroshima y Nagasaki, donde se dan cita conjuntamente los conocimientos de la joven Física nuclear y la predicción de la Relatividad especial sobre la transmutación masa-energía, $E \leftarrow mc^2$, en el sentido indicado por la flecha.

En estos momentos está amaneciendo un nuevo día para la Biología, su “orto” surge por la identificación del ADN como substancia o *material hereditario* en 1944, lo que significó, según Lacadena (13), el parto –nacimiento– de la Genética en tanto que <<ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión>> (14).

En este contexto de radical novedad biológica llama la atención el interés que estos descubrimientos despiertan en los físicos, tanto que al mismo tiempo que los biólogos se enfrentan directamente con ellos, los

físicos reflexionan desde sus conocimientos. En los próximos párrafos hablaremos de manera relativamente extensa de dos figuras ya citadas, Schrödinger y Palacios, y de dos de sus obras, *What is life* (1943-4) y *De la Física a la Biología* (1947), en fechas que en todo caso pueden considerarse como exageradamente tempranas, sobre todo desde la Biología, pero que responden al ambiente exitoso que respira la Física.

Considérese, pues, en síntesis, el *expansionismo* de la Física como la pretensión y la ilusión de ésta por explicar, con sus leyes, hasta la Biología.

4.1.2. La actualidad. En un “ocaso” de la Física y “esplendor” de la Biología: el *reduccionismo* de la Biología

Concentremos ahora la luz en la actualidad, es decir, en la transición secular, años 90 del siglo XX y estos iniciales del siglo XXI.

La **Física** ha alcanzado cotas sorprendentes. La Física de partículas elementales y/o de Altas energías se complementa aceptablemente bien con la Astrofísica y la Cosmología de los primeros tiempos del Universo. No obstante, la Física está en crisis.

Entre los entornos de 1940 y de 2000 la Física, a pesar de sus desarrollos y de sus grandes éxitos, ha perdido su papel estelar; Einstein y Planck, en las dos primeras décadas y Heisenberg, Schrödinger y Dirac en la tercera no han encontrado sucesores, no de su talla –que esto son sólo maneras de hablar- sino de la originalidad e importancia de sus contribuciones.

Pero entre dichos entornos del 1940 y del 2000 la Biología ha proliferado, ha realizado experiencias y vivencias radicalmente nuevas y numerosísimas. Está en fase de esplendor. Aunque sepa muy poco respecto de lo que cree que puede saber, que va a conocer pronto, está joven y exuberante de salud. La actualidad no tiene un nombre sino muchos: Bioquímica, Biología molecular, Biología del desarrollo, Genética de organismos, Citogenética, Genética molecular, Genética evolutiva, Genómica, Transgénesis, Clonación, Terapia celular, Terapia génica, Genómica estructural, Genómica funcional, Genómica comparada, Proteómica, Medi-

cina genómica, Farmacogenómica, Biotecnología, Ingeniería genética, etc., etc.

Está, como he dicho, en fase de esplendor. ¡Bien! Pero ¿son ciencias independientes? ¿Lo es la Biología como unión, nexos, de ellas en lo que tienen de ciencia? ¿Están dispersándose a la espera de que la Física las reúna y las someta?, ...

A lo largo de este período, segunda mitad del siglo XX, ha surgido una cultura científica biológica que se ha denominado reduccionista. Este *reduccionismo* de la Biología presenta un tipo *intrínseco* que me atrevo a denominar *reduccionismo débil* y que acabaría, por ejemplo, en las biomoléculas, pero presenta también otro tipo que en su expresión e interpretación más radical considera que la Biología es reducible a la Física, al que llamo *reduccionismo fuerte o extremo* y que acabaría, como anuncié, en las partículas elementales de la Física.

4.2. La dimensión española: Schrödinger, Palacios y Ochoa

El tratamiento del problema desde la perspectiva disciplinar deseo que tenga otra dimensión complementaria de la histórica, con la que me encuentro intelectual y psicológicamente comprometido: una *dimensión española*. En el páramo de las citas de españoles a científicos y filósofos españoles vengo sembrando, obviamente no en solitario y además con la ayuda de los colaboradores más íntimos, semillas de españolía. Yo lo tengo por costumbre. Y siempre con la esperanza de que sirva no sólo como testimonio personal sino, perdónese en nombre de los citados y los por citar, como ejemplo a imitar.

En el tema que nos ocupa hoy dos de ellos desempeñan papeles relevantes: Julio Palacios y Severo Ochoa. Un tercero se les une, Erwin Schrödinger, que por sus presencias en España y relaciones con Blas Cabrera puede españolizarse. Así, ciertamente, el gran problema que estudiamos tiene una apreciable dimensión española que deseo destacar.

Erwin Schrödinger quiso incorporarse a España pero no fue posible. También sugirió a Cabrera, durante el exilio de éste en Francia, la creación en algún país de la América española de un Instituto de Física que codirigieran ellos: Cabrera lo experimental y Schrödinger lo teórico.

En este contexto, pues, hablar de Schrödinger es hablar de algo español. Ocupa aquí lugar importante porque, en esta perspectiva disciplinar y desde estas dimensiones histórica y española, representa el punto de partida en el tratamiento hoy de la cuestión enunciada. Precisamente en 1944 se publicó su libro, famoso, *What is life?* (15).

Gran físico, uno de los creadores de la “nueva” física, premio Nobel con Paul Dirac en 1933, se atreve no sólo a formularse una pregunta aún sin respuesta adecuada, sino la pregunta fundamental de la Biología y en este caso de la “no Física” ... y darle tratamiento desde la Física. La obra causó asombro y grata sensación y gran difusión. Llegó a la cerrada España y lógicamente a **Julio Palacios**, la máxima autoridad científica en la época, ya Académico Numerario de Ciencias y de Medicina, quien recibe el libro del <<genial fundador de la moderna mecánica de ondas, muy conocido entre los físicos españoles, porque en diferentes ocasiones ha sido nuestro huésped y nos ha favorecido con las primicias de algunas de sus publicaciones>> (16). Y Palacios entra de lleno a participar en la búsqueda de respuesta a esa capital pregunta.

El libro de Schrödinger de 1944, *What is life?*, lo conoció pronto Julio Palacios y como consecuencia y con referencia a él publicó en 1947 el libro de título “De la Física a la Biología”, que constituye, con el anterior, el otro de los pilares del presente trabajo.

Dos caminos conducen a Schrödinger y a Palacios *de la Física a la Biología*: uno, la Mecánica cuántica; otro, la Termodinámica. Así, Palacios, divide su *De la Física a la Biología* en dos partes: primera, “La mecánica cuántica en los procesos vitales”, y segunda, “Termodinámica de los organismos”. Dos capítulos, dos teorías de la Física, netamente distintos: por sus magnitudes, por sus leyes, por sus referentes, por sus objetos, por sus métodos, por sus trasfondos filosófico y matemático. Dos ámbitos radicalmente distintos, dos partes de la Física “consagradas” suficientemente; de hecho son dos ciencias diferentes pero ambas se integran en la disciplina Física: la una estudia la estructura de los corpúsculos, la otra los procesos macroscópicos de la Naturaleza; la primera, constitución última de la materia, y la segunda (propia) los fenómenos de la Física clásica.

Ambos manifiestan, como científicos de su tiempo, etapa gloriosa de la Física, la pretensión de la Física de no sólo ser la ciencia fundamental y la ciencia por excelencia sino la de ser la ciencia total y única. Pretensión, utopía, ilusión. Pero sabios y críticos sólo son expansionistas moderados. Dudan de la existencia de “fantasmas”, ... desean que no existan, ... pero “saben” que existen.

Severo Ochoa recibió con Arthur Kornberg el Nobel de Medicina en 1959 <<por su descubrimiento de los mecanismos en la síntesis biológica de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico>>. Lacadena (17) interpreta su aportación al contenido formal (concepto) de la Genética en la respuesta a la pregunta ¿Cómo y cuándo se expresan los genes? señalando que su aportación consiste en el <<desciframiento de la clave del código genético>>.

Severo Ochoa se cansó de repetir, con ocasión y sin ella, en privado y en los medios de comunicación, que del conocimiento de las partículas elementales se deduciría hasta el amor entre los seres humanos. No creía en los “fantasmas”. Don Severo no, pero yo sí creo en los “fantasmas”. Dos creencias científicas antagónicas y mutuamente respetables. ¡Qué menos podría decir yo!

En resumen, en el origen del intervalo histórico considerado, la segunda mitad del siglo XX, están el que quiso españolizarse Schrödinger y el español –aragonés, “el españolazo de Paniza” según Laín- Julio Palacios; en el centro, el español norteamericanizado Severo Ochoa. Hay, pues, una clara dimensión española.

5. Las vías del *expansionismo* de la Física

Hemos situado el problema en unos intervalos de coordenadas histórica y española. Ahora estudiaremos en ellas, en el límite inferior de la historia, el proceso intelectual dominante: el *expansionismo* de la Física.

Esta vía conduciría a la no discriminación de los fenómenos biológicos de los físicos constituyendo con todos ellos una sola ciencia. El problema lo plantea Schrödinger (18) de manera muy clara:

<<¿Cómo pueden la Física y la Química dar cuenta de los fenómenos espacio-temporales que tienen lugar dentro de los límites espaciales de un organismo vivo?

La respuesta preliminar que este librito intentará exponer y asentar puede resumirse así:

La evidente incapacidad de la Física y la Química actuales para tratar tales fenómenos no significa en absoluto que ello sea imposible>>.

Pero diría Palacios (19):

<<[...] **hay otra actitud que nos parece más razonable.** Cabe definir como fenómeno físico todo aquel que puede ser reproducido sin más recursos que los tomados del mundo inorgánico: elementos químicos y energía en sus diversas formas. Los fenómenos que no cumplan este requisito no deben ser considerados como formando parte de la física. Claro es que esta clasificación puede no ser más que provisional, pues **tales pueden ser los progresos de la física futura, que permitan incluir en ella fenómenos que ahora le son extraños>>.**

Los progresos (entonces) futuros lo vienen siendo en la actualidad (parte de aquel futuro) y asombrosamente en el ámbito de la Biología, los de la Física corresponden más bien al pasado.

En todo caso tanto Schrödinger como Palacios pueden catalogarse como *expansionistas moderados*.

No obstante, ofrezco mi opinión anticipada mediante tres asertos:

1) Afirmar que ningún proceso vital está en contradicción con las “leyes del mundo físico” (aquí con minúsculas y adjetivo) parece lógico.

2) Afirmar que todo cuanto ocurre en un organismo sea consecuencia de “leyes físicas” (entendidas como las asociadas a la constitución de la materia, inanimada, elemental y leyes básicas) es problemático. Es nuestro tema: el problema objeto de estudio.

3) Afirmar que todo cuanto ocurre en un organismo sea consecuencia de las “leyes físicas conocidas” (Mecánica cuántica) es un soberano disparate. Existen otras “leyes”, una de las especies de “fantasmas”.

Pero en el momento de los años 40 eran tres las vías que podían utilizarse: la Física estadística clásica, la Física cuántica y la Termodinámica.

mica, las dos últimas con éxito si no científico inmediato al menos sí filosófico en el ámbito de las ideas fundamentales. Estas dos serán las vías concretas del *expansionismo* de la Física en la época central del siglo XX.

5.1. La Física estadística clásica

El primer camino explorado por Schrödinger es el de la Física estadística clásica y su punto de partida es que <<las leyes físicas y químicas son esencialmente estadísticas>>. El inconveniente es que los organismos [la disposición de los átomos en las partes más esenciales de un organismo y su mutua interacción] son <<sistemas que no presentan la estructura en la que están basadas esas leyes y regularidades>>.

Con perspectiva que considera de “físico ingenuo”, al enfrentarse con los organismos distingue: la Física (su fundamentación estadística) como ciencia simple, clara y modesta, en comparación con la Biología que estudia cómo/qué son los organismos, cómo funcionan y cómo se comportan, llegando a la conclusión de que <<el funcionamiento de un organismo requiere leyes físicas exactas>> (no estadísticas, que sólo son aproximadas, sino estrictas, no las leyes de la Física actual).

El camino del *expansionismo* está abierto pero con las leyes actuales de la Física clásica no, hacen falta leyes estrictas, exactas, sí: <<Un organismo debe tener una **estructura** comparativamente grande para poder beneficiarse de leyes relativamente exactas, tanto para su **funcionamiento** interior como para las **relaciones** con el mundo externo>> (13).

No obstante al estudiar el mecanismo de la herencia reconocerá que <<la suposición del físico clásico, lejos de ser trivial, es errónea>>. Lo centra en dos temas: el tamaño máximo de un gen (que es demasiado pequeño, que tiene “pocos” átomos) y su estabilidad filética para que las leyes biológicas –leyes físicas del organismo- fueran definidas y exactas. <<Un gen con toda seguridad no contiene más que un millón o pocos millones de átomos>>, por tanto, <<es excesivamente pequeño, incluso si todos desempeñaran funciones idénticas>> (21).

Pero como <<las diferencias entre los caracteres (genes) son en realidad discretas>> seguirá expandiéndose la Física, otra Física: la Física cuántica.

5.2. La Física cuántica y los procesos vitales

A modo de introducción, dos citas de interés de nuestros invitados. Escribe Palacios:

<<Quien pretenda estudiar la Física moderna ha de librarse de prejuicios racionalistas y convencerse de que nuestro conocimiento de la realidad ha de basarse en postulados que tienen más de dogmas que de entes de razón.

Si esto sucede en el mundo inorgánico, con mucho más motivo hemos de esperar que el estudio de los seres vivos nos descubra nuevas maravillas>> (22).

Schrödinger concluye la parte científica de su *What is life?*:

<<Las piecillas del **organismo animal** en nada se parecen a los toscos artificios con que el hombre construye sus máquinas: están **hechas por Dios Nuestro Señor de acuerdo con su mecánica ondulatoria**>> (23).

La nueva física se dedica al estudio de cada corpúsculo en particular –partícula elemental, átomo, molécula- o de pequeñas agrupaciones, y sus problemas se plantean como si tales entidades tuvieran existencia real.

Pero el comportamiento del sistema es *indeterminado*, puede predecirse lo que *por término medio* ocurrirá si se opera con muchos corpúsculos o sistemas idénticos colocados en iguales condiciones. El mundo de la microfísica muestra que según la constitución –núcleo, átomo, molécula, individualidades de órdenes progresivamente superior- así son las leyes que rigen su estructura ... y diríamos también su comportamiento y tendríamos que decir su capacidad para relacionarse con otras individualidades para constituir, según otras normas –esto no se duda en ciencia- nuevas estructuras. Esta progresiva complejidad también afecta a los conceptos (y realidades) núcleo, átomo y molécula sin necesidad de saltar de un concepto a otro.

Es momento de concentrarnos en el planteamiento de Schrödinger. Analicémoslo a partir del capítulo de título “Mutaciones” (nombre dado por Hugo de Vries en 1902). Así sugerirá:

<<Podríamos llamar la teoría de la mutación, de forma figurada, teoría cuántica de la Biología>>.

El *expansionismo*, ahora, desde la gloria alcanzada por la Física cuántica, parece establecerse, según el autor. La vía de la Física estadística clásica era inútil, pero la de la cuántica tiene expedito el camino.

La relativa estabilidad que resulta del alto grado de permanencia de los genes es esencial pero la mutación debe ser un acontecimiento poco frecuente. La duración de un gen no es infinita. La mutación es la muerte de una estructura para que aparezca otra estructura. La mutación es <<algún cambio en la estructura material de la substancia de la herencia>> (24).

Para Schrödinger la Genética es <<toda una nueva rama de la Ciencia, probablemente la más interesante de nuestros días>> (25). Conoce perfectamente la obra de Delbrück que someterá a profundo y extenso análisis.

La Física cuántica, en la mente de Schrödinger, se va a convertir en vehículo ideal para el *expansionismo* de la Física, de modo que adquirirá categoría de *evidencia*.

El gen presenta una <<enigmática estabilidad biológica>>, el “salto cuántico” es la mutación, de tal modo que <<**el mecanismo de la herencia está íntimamente relacionado si no fundamentado, sobre la base misma de la teoría cuántica**>> (26). El *expansionismo* ha logrado justificarse si no imponerse.

Los fenómenos biológicos *discontinuos*, los cambios bruscos o por saltos, quieren decir que responden al *trasfondo filosófico* de la Física cuántica –discontinuidad- incluso indeterminación o incertidumbre, pero la Física cuántica no sólo tiene un trasfondo filosófico sino otro *trasfondo matemático* consistente con el filosófico. El que existan fenómenos biológicos discontinuos (por ejemplo, las mutaciones) quiere decir –o podrá querer decir- que en la Naturaleza hay fenómenos discontinuos pero de ninguna manera *tiene que decir* que se producen de acuerdo con la Física cuántica; es decir, con la matemática concreta y expresa en variables y en leyes que constituyen esta(s) Física(s).

Las **mutaciones** son saltos, ¡qué duda cabe!, pero de ahí a afirmar <<que en los procesos biológicos origen de las mutaciones ha de intervenir la mecánica cuantista. No sólo desde el punto de vista cualitativo, sino también cuantitativamente, resulta plausible atribuir las mutaciones a efectos cuantistas>> (27) media un abismo que precisamente cubren los “fantasmas” colocándose delante de sus ojos a los partidarios de esta tesis.

5.3. La Termodinámica de los organismos

En este campo los elementos en juego son más claros. Por una parte, el organismo en tanto que sistema real; y, por otra, la Termodinámica, en tanto que teoría física con pretensiones de universalidad, generalidad y totalidad aunque limitada al ámbito de las realidades clásicas, de los fenómenos clásicos y de las teorías físicas clásicas.

Schrödinger, desde la perspectiva de la **Termodinámica**, se plantea expresamente la pregunta **¿qué es la Vida?**, Vida que va a caracterizar por sus aspectos físicos (termodinámicos).

La molécula vital, el gen, tiene como características principales desde esta perspectiva: a) elevada durabilidad; b) diminuto tamaño; y c) <<obra maestra de un orden altamente diferenciado>>. Y esto va contra la tendencia natural de las cosas de ir hacia el desorden.

Pero, para Schrödinger, aún puede avanzarse más:

a) El desarrollo regular y reglamentado está dirigido por un “mecanismo” completamente diferente.

b) La situación no tiene precedentes, sólo se da en la materia viva.

Y así obtendrá dos consecuencias importantes a los efectos de nuestro problema.

Primera. <<**No podemos esperar que las “leyes de la Física” basten para explicar el comportamiento de la materia viva**>>; pero:

Segunda. <<**Debemos estar preparados para encontrar un nuevo tipo de ley física que la gobierne ¿o tendremos acaso que denominarla ley no-física, o incluso superfísica?**>>.

Si llamáramos *sistema físico* a cualquier clase de asociación de átomos y *fenómeno físico* a cualquier acontecimiento en el que intervinieran asociaciones de átomos entonces los procesos biológicos serían físicos. Pero no ha sido éste el camino disciplinar.

Las ideas de **Palacios**, en la Parte Segunda del libro *De la Física a la Biología* de título “Termodinámica de los organismos” supera con creces el estudio correspondiente de Schrödinger; es una pena que no se reedite y se cite (28). Un organismo es un *sistema abierto* y se trata de aplicar la Termodinámica a los organismos. Parece que en tanto que un organismo es una acumulación de átomos, debería aplicársele; hay intercambios de materia y de energía con el medio. El libro de Palacios en este apartado es continuación, crítica y ampliación del de Schrödinger, con mejor fundamento, más extensión y mejores conclusiones. Pero lo que nos interesa aquí prioritariamente es el problema del *expansionismo*, la pretensión de explicar la Biología desde la Física.

Y en esta parte segunda, Palacios presenta sus conocimientos de Termodinámica de manera clara, precisa y preciosa, una joya de la literatura científica y le enmienda la plana (objetivo del trabajo sin duda) radicalmente a Schrödinger en el que podemos considerar terreno palaciano. <<Los organismos superiores, que son colectividades numerosas, deben estar sometidos a las leyes termodinámicas>> (29): a) Primer Principio de “Conservación de la energía”, al que deben obedecer todos; b) Segundo Principio de “Degradación de la energía” o “Crecimiento de la entropía”: <<En todo sistema térmicamente aislado, o no sucede nada, o crece la entropía>>.

El valor de un sistema no sólo depende de su materia y de su energía sino de algo más, su orden. La entropía es una medida del orden: <<Cuando no pueda crecer más la entropía, cuando se hayan allanado todas las jerarquías, reinará el equilibrio absoluto. Nada podrá suceder. He aquí la pavorosa predicción del final del Universo con toda su materia y su energía intactas>> (30).

Palacios acepta la tesis clave de Schrödinger: <<Vivir consiste en tomar del exterior entropía negativa. Los organismos se nutren de entropía negativa>> (31). Pero continúa avanzando en el estudio termodinámico completando el tema a la luz de los conceptos más adecuados y más

precisos de *energía libre* (de modo que un organismo para conservar su estado estacionario debe compensar de algún modo las pérdidas inevitables de energía libre) y de *energía utilizable*. Y hace aplicaciones extraordinariamente brillantes de estos conceptos de energía libre y utilizable explicando de manera originalísima el problema del calor entre el huevo y la gallina y el comportamiento de los animales de sangre caliente y de sangre fría.

Entre las conclusiones de Palacios pueden destacarse las dos siguientes.

Primera. Los organismos cumplen las leyes de la Física.

Segunda. Pero hay muchas otras “nuevas leyes” que explicarían la constitución y los procesos biológicos. (¡Aquí están los “fantasmas” que sin llamarlos se le han aparecido!).

Con más precisión y más tecnicismo escribe: <<Para que un organismo vivo conserve su estado estacionario, es preciso que compense de algún modo las pérdidas inevitables de energía libre>> (32) (energía interna más orden) y expresa *dos leyes biológicas* para la reposición de las pérdidas de energía libre, leyes relacionadas con la Termodinámica:

1ª. Para que un organismo vivo pueda conservar su estado estacionario [“vivir”] ha de tener una temperatura superior a la del medio en que está sumergido.

Y como el calor expulsado procede de la energía interna del organismo:

2ª. El organismo vivo, para conservar su estado estacionario, ha de absorber energía.

En resumen, ha de expulsar calor y absorber energía.

Mediante el concepto más completo de *energía utilizable* puede completarse el tema del valor energético de los diferentes alimentos: <<Por vivir gasta energía utilizable; pero la repone íntegramente con los alimentos>> (33).

Estas cuestiones termodinámicas relativas a la conservación del estado estacionario por los seres vivos –la fase adulta– son, como puede apreciarse, harto complicadas. Pero aún hay más, como, por ejemplo, el nacimiento, el crecimiento, la muerte natural y la propagación de la espe-

cie que son problemas que permanecieron en el terreno biológico, como asuntos de la Biología y no de la Física.

6. En torno al *reduccionismo en y de la Biología*

Hemos seguido en el párrafo anterior la vía del *expansionismo* de la Física en su pretensión de imperar sobre la Biología con tanta ilusión como ingenuidad. Ahora debo tratar, obviamente también en síntesis extrema, la vía de sentido contrario, la del *reduccionismo* desde la perspectiva que interesa a la Biología.

6.1. Los *reduccionismos* según la Filosofía de la Ciencia: tipología y caracterización

Con una mirada filosófico-científica actual puede afirmarse que el término *reduccionismo* ha sido uno de los de mayor uso y abuso tanto en el léxico propiamente filosófico como en el análisis crítico de las ciencias. En textos de Filosofía del siglo XX, prioritariamente en los de Filosofía de la Ciencia (34), se consideran ordinariamente tres tipos de reduccionismo: el *ontológico*, el *metodológico* y el *teorético*. Procuraré utilizar en su caracterización términos más científicos que filosóficos y ejemplos de las ciencias.

El *reduccionismo ontológico* se refiere a la creencia en que la entera realidad (por ejemplo, el Universo; por ejemplo, la materia) consta de un número mínimo de entidades (por ejemplo, las “categorías fundamentales” espacio, tiempo, materia; por ejemplo, las “partículas elementales” protón, neutrón y electrón). En la segunda mitad del siglo XX la Biología ha sido la ciencia de más referencias reduccionistas (por ejemplo y a modo de anticipo, puede anunciarse que se escribe nada menos y con hartísima frecuencia que “Todos los organismos son reducibles en última instancia a moléculas”).

El *reduccionismo metodológico* se refiere a una acción (o estrategia) científica de búsqueda de explicación en términos de entidades más y más pequeñas, progresivamente más elementales o fundamentales, constituyentes más últimos. Este camino ha sido indudablemente fecundo en éxitos para la ciencia, tanto en Física como en Biología. En Física ha con-

ducido, por ejemplo, a los quarks y los gluones; en Biología al gen como unidad hereditaria básica.

El *reduccionismo teórico* está implícito en la absorción de una teoría por otra considerada más profunda, más general, más completa. El caso Newton-Einstein de la Gravitación-Relatividad General se utiliza como manifestación más clarividente, ya clásica.

Existen otros marcos de reduccionismo, a los que ahora renuncio expresamente a tratar como, por ejemplo: a) el que puede considerarse como *reduccionismo biológico*: la reducción de la Psicología a la Biología; y b) el reduccionismo de la mente (o/y consciencia) a cerebro, *reduccionismo cerebral*, reducido a principios biológicos.

Se presenta, pues, un extenso y claro abuso de reduccionismo que suele criticarse como práctico y materialista.

6.2. Los *reduccionismos* actuales en Biología

Es momento de tránsito a la Biología y por ello debo reiterar mi solicitud de perdón por la osadía. Los soportes de la reflexión quiero que sean de actualidad y de españolidad. A mi juicio, los *reduccionismos biológicos* pueden resumirse en tres tipos.

1. De reduccionismo escribe Lacadena (35) en su conmemoración del centenario de la Genética al tratar en el párrafo “Jugando a Dios” de la noticia de que Craig Venter <<está a punto de descifrar la forma de crear vida artificial a partir de un grupo reducido de genes>>. Y así describe la nueva disciplina: <<La Genómica funcional se plantea la cuestión fundamental de cuántos genes son esenciales para la vida celular. Es decir, la pregunta *¿qué es la vida?* puede expresarse en términos genómicos como *¿cuál es el juego mínimo de genes celulares esenciales?*>>. Más adelante: <<El reduccionismo es uno de los problemas éticos y filosóficos que plantea el proyecto de “jugar a Dios”>>. Muchas e importantes cuestiones surgen así: *¿Qué es la vida?*, la creación artificial de vida, problemas éticos, etc. Pero, desde la perspectiva intelectual disciplinar elegida en esta ocasión puede destacarse esta afirmación de Lacadena: <<La Genómica en sí supone un reduccionismo máximo de la Biología al tratar a los organismos vivos desde la disección molecular de su genoma>>.

Este **reduccionismo** podría denominarse **genómico**, y sería más bien estructural dentro de la funcionalidad de la rama genómica (ciertamente, conjunto mínimo de constituyentes –genes- que funcionaría como vida).

2. De **reduccionismo** de la Biología han escrito recientemente científicos españoles radicados en Estados Unidos, Izpizúa, Rasskin y Raya (61). Hablan de reduccionismo e integración: <<Son dos vertientes necesarias para la ciencia. En la estrategia reduccionista, las partes componentes del sistema se separan y descomponen en sus elementos más simples, hasta llegar a las moléculas. Se estudia cada parte del rompecabezas por separado con la esperanza de que nos permita comprender el funcionamiento de todo el *puzzle*. La biología del siglo XXI tenderá a la integración de la enorme cantidad de datos proporcionados por las estrategias experimentales reduccionistas con el concierto de otras ciencias y al estudio del organismo en su conjunto y su relación con el entorno natural y social>>. Las moléculas orgánicas, con un carácter más general que en la concepción anterior, serían los componentes más elementales.

Este reduccionismo podría denominarse **reduccionismo molecular**: en la molécula (disciplinariamente, Química) radicaría el final.

3. Pero ni el preciso *reduccionismo genómico* ni el *reduccionismo molecular o químico* son objetos finales de nuestra reflexión. El **reduccionismo** del que tratamos hoy aquí es mucho más radical, como concepto radicalmente último, y lo denomino **físico**; todo, <<hasta el amor>>, considerado como máxima expresión del psiquismo respectivo o relacional entre individuos de la especie humana, se explicaría, presupuestamente, por medio de las partículas elementales (de la Física, claro). Ésta es la tesis difundida con pasión por el tan admirado y tan querido Severo Ochoa, la que considero y denomino **reduccionismo radical o físico**, tesis que no comparto.

7. La existencia de “fantasmas”: ejemplos y argumentos

Por mi parte, y con carácter general, entiendo que la complejidad de la vida exige no renunciar al estudio de los constituyentes de los organismos pero sí tener absolutamente claro que existen “fantasmas”, que la

complejidad aporta (requiere, construye, inventa, precisa, expresa, ...) nuevas leyes.

Los “fantasmas” tienen mucho que ver con el *problema de la emergencia*, son emergentes, portan novedad. Hoy se habla también, y mucho, de emergencia y de complejidad, de propiedades emergentes de la materia en las constituciones estructurales materiales progresivamente más complejas. Pero, a mi juicio, (y hablando con términos clásicos pues no disponemos, al menos de momento, de otros adecuados), no se trata sólo de nuevas propiedades de la materia que han emergido con la complejidad sino también, y sobre todo, de nuevos acaecimientos intrínsecos y nuevos acaecimientos respectivos. Mejor aún y de manera más clara, no se trata sólo de “propiedades emergentes” sino también, y quizás sobre todo, de “leyes emergentes”; así se presentan “fantasmas” de diversos órdenes. Sí, no basta con describir la nueva anatomía, hacen falta “fantasmas” tales que no sólo describan o expliquen sino que justifiquen la nueva anatomía y también, ¡cómo no!, la nueva fisiología y la nueva etología. Con terminología física, surgen, pues, los “fantasmas” de las nuevas caracterizaciones estructurales (inexplicables en función sólo de los constituyentes generantes o integrantes), de las nuevas propiedades y de las nuevas leyes (ordinariamente desconocidas) irreductibles a las precedentes. Se presentan, pues, los “fantasmas” en forma de propiedades y de leyes intrínsecas y respectivas que no sólo son desconocidas sino irreductibles, nuevas y no consecuencia, inexpresables en función de las anteriores. En todo caso, consecuencia de lo nuevo, integradoras de la novedad, de la emergencia.

Afirmo, pues, sin rubor, con certeza absoluta, que **creo en los “fantasmas”** y tengo la esperanza de que Uds. crean también en los “fantasmas”; es decir, crean en sus respectivas ciencias como autónomas, siempre que éstas tengan un referente claro, unos conceptos específicos y unos principios propios. Existen los “fantasmas”. Lo más pequeño, lo fundamental, lo elemental, lo primordial de la Naturaleza pertenece, ya irremisiblemente, al ámbito de la Física, y, sin duda, también el Cosmos, y por tanto la Astrofísica y la Cosmología, pertenecen a la Física. Pero que ésta, por tener bajo su dominio a lo más pequeño y al Todo, no sea tan pretenciosa de quererlo todo, de dominar la totalidad de seres y de

funcionares, de estructuras y de procesos. Confórmese con el mundo inanimado y, además, compártalo con la Química (y con la Geología). Y acepte la existencia de “fantasmas” gigantes y poderosos, que existen. Y entre otras razones porque existen “fantasmitas” dentro de la propia Física, que hace que existan diferentes físicas, distintas teorías físicas.

Veamos unos ejemplos sucesivos que, aunque pocos y seguro que no bien seleccionados, espero que serán, no obstante, clarificadores.

7.1. Los “fantasmitas” *de y en la propia Física*

Ejemplo 1: los nucleones. Aún no conocemos la existencia independiente de los quarks que presupuestamente integran la estructura material de protones y neutrones. En ellos y con ellos no se escribe la naturaleza de un protón o de un neutrón. Éstos son algo más que aquéllos. Aparecen, en primer lugar, unos “fantasmitas”: los gluones, hipotéticas partículas de canje o de interacción. Y además otros “fantasmitas”, las condiciones para que efectivamente dieran, en su caso, origen a los nucleones, partículas de momento elementales en cuanto constituyentes de la materia ordinaria.

Ejemplo 2: el átomo de hidrógeno. En un protón y en un electrón no están escritas las características estructurales y dinámicas del átomo de hidrógeno ni tampoco sus potencialidades en la respectividad cósmica. De ninguna manera. Ni siquiera los distintos estados posibles de dicho átomo. Han hecho su aparición otros “fantasmitas” físicos que facilitarían la constitución del hidrógeno. Unas leyes nuevas, diferentes de las anteriores, explican la estructura del átomo, no su evolución (o su vida). Ejemplo 3: el agua. Su constitución y sus propiedades no están escritas en las partículas elementales, tampoco en los nucleones, ni siquiera en los átomos de hidrógeno y de oxígeno. El conocimiento de estos átomos no explica ni la estructura de la molécula de agua ni sus propiedades intrínsecas ni su conducta respectiva. A lo sumo puede afirmarse que los átomos de hidrógeno y de oxígeno poseen potencialidad para constituir agua, sí, pero potencialidad parcial; potencialidad, sí, pero potencialidad compartida o respectiva; potencialidad, sí, pero potencialidad condicionada por un conjunto de otros factores que no pertenecen a los constituyentes: leyes,

constantes universales, temperatura, etc.; es decir, “fantasmitas” que se presentan en la escena.

7.2. Un tránsito fugaz por el puente de la Química

De la Física a la Biología se transita por la Química. En el ejemplo del agua habría que “justificar” los enlaces y en función de lo observable “suponer” a qué se debe su dinamicidad y su relacionalidad.

El puente de hidrógeno, y, en general, en este ámbito de la Química, los diferentes tipos de enlaces, el modelo iónico, etc, suponen no sólo nuevas concepciones estructurales materiales sino nuevas leyes estructurales y nuevas leyes fenoménicas. Sin duda.

7.3. A modo de breve catálogo de fenómenos biológicos

De lo inanimado a lo animado, de la Química a la Biología hay un salto impresionante: nuevas estructuras materiales, novedosas leyes estructurales y también originales leyes procesuales.

Creo suficiente hacer una breve relación de los fenómenos biológicos que, a mi juicio, de ninguna manera se explican mediante las leyes de la Física.

Así, por ejemplo, de entre los llamativos en la década de los cuarenta, y que tratan expresamente Schrödinger y Palacios en las obras citadas, pueden recordarse: mitosis, meiosis, singamia, mecanismo de la herencia y mutación.

Entre los de **actualidad** y por mi parte conocidos y aprendidos en esta Real Academia Nacional de Farmacia pueden señalarse como ejemplos los siguientes.

La **comunicación biológica** entre diversos organismos de la misma especie o de diferentes especies, tanto entre individuos del reino animal como del reino vegetal y tanto en seres unicelulares como pluricelulares que describe Ruiz Amil (37).

Las **respuestas celulares a la agresión** o “respuestas al estrés” que describe Cascales (38). <<Los seres vivos, a lo largo de la evolución han desarrollado complejos mecanismos para detectar y responder a una

amplia variedad de situaciones ambientales adversas>>. Estas capacidades de detección y de respuesta son indudablemente biológicas aunque tengan manifestaciones químicas y se sometan, presupuestamente, a las leyes de la física.

A modo de **breve catálogo de fenómenos biológicos que en absoluto pueden reducirse a fenómenos regidos exclusivamente ni siquiera prioritariamente por las leyes de la Física** pueden recordarse los de la siguiente relación, no exentos de actualidad.

La pluripotencia, o totipotencia, de las **células madre**.

La **apoptosis**, suicidio celular programado, causada por muchos genes exquisitamente regulados y coordinados, y esencialmente los mismos en todos los animales, incluido el ser humano.

El **desarrollo de los embriones**. Aceptando la hipótesis de que ya conocemos el genoma humano, opino que en el conjunto de los problemas actuales acerca de qué pasa con las proteínas codificadas por cada gen, con cual o cuales interactúan y qué se deriva de esas interacciones, y cómo dirigen el comportamiento celular para formar estructuras dinámicas que acaban generando los tejidos, los órganos y el propio individuo, en ninguno, propiamente, tiene nada que decir la Física.

La **osteoporosis** en sí, en cuanto proceso, aunque tenga consecuencias químicas y físicas.

El **cáncer**, el proceso de la transferencia celular de la carcinogénesis, es y sólo es un proceso biológico, aunque la causa pueda considerarse a veces de naturaleza física (radiactividad) o química (contaminación).

La **circulación de la sangre** por arterias y venas es una cuestión de mecánica de fluidos por unas conducciones no rígidas, más o menos complejo. Pero un infarto, un coágulo o la hipotética migración de células malignas por la sangre o de cadenas de ADN o ARN de genes tumorales hasta alcanzar células madres de otros órganos o los que transmiten el material genético con la orden de multiplicarse (oncogenes) son fenómenos biológicos.

Un **injerto de células madre** diferenciadas en un laboratorio para formar tejido nervioso en una médula dañada supone la unión de dos conjuntos de células para constituir mediante su unión la reparación de la

médula dañada pero independientemente de que pueda usarse el lenguaje conjuntista matemático utilizado en la descripción, la reparación de la médula es un proceso biológico.

Un uso de **terapias múltiples** como tratamiento farmacológico (cuestión prioritariamente química), realización de ejercicios físicos (presupuestamente de este ámbito, Física) y uso de células madre tienen finalidad y acción biológicas.

El **cerebro** como receptor de información y dador de órdenes, es un órgano biológico con función biológica. Las conexiones neuronales y los procesos neuronales. La **transmisión de información entre el cerebro y otras partes del cuerpo** (por ejemplo, los músculos) y viceversa por las fibras del tejido nervioso.

El **acto sexual** de las plantas y animales sexuados.

La **fecundación**.

La **vida psíquica humana** como forma suprema de la organización de la materia.

El **amor**.

Y el problema general de la **evolución**, que puede explicarse sintéticamente como el proceso de integración de mutaciones.

Y la **conservación del phylum**, durante tanto tiempo a lo largo de generaciones de individuos de la misma especie.

En este contexto de apariencia de absoluta independencia de la Biología respecto de la Física e incluso de la Química, conviene explicitar lo implícito. No hay ninguna duda acerca de **efectos físicos de determinados procesos biológicos**. Gracias a ellos es posible el extenso y creciente campo de uso de la instrumentación física en Medicina: fonendoscopios, electrodos captadores de efectos eléctricos de acciones biológicas, resonancia magnética, etc., etc. Tampoco hay ninguna duda acerca de **procesos biológicos consecuentes de acciones físicas**: radiactividad, campos electromagnéticos, rayos ultravioleta, ruidos, etc., etc.

Parece incuestionable que los principios de la Física deben cumplirse en los organismos. Pero aun siendo correctos e imponiendo su dominio son propiamente inútiles para explicar el fenómeno de la vida y los

procesos vitales, porque, además, existen otros principios, existen “fantasmas”.

“Fantasmas”, misterios, realidades de diversos órdenes crecientes en complejidad: Química Orgánica, Bioquímica, Biología molecular, Biología celular, reproducción sexual, ... cerebro, ..., el amor. Existen “fantasmas”. Bastante tarea tiene la Física con sus actuales fenómenos físicos, extenso es el panorama de la Química, impresionantes se presentan los problemas de la Biología.

Dejó escrito Palacios: <<No hay inconveniente en que así sea [la consideración de la Biología como parte de la Física] si no se discriminan los fenómenos biológicos de los físicos y se constituye con todos ellos una sola ciencia. Pero **hay otra actitud que nos parece más razonable**>> (39).

8. En torno a la Farmacia: la necesaria convivencia intelectual con numerosos y diversos “fantasmas”

Aún no ha aparecido la voz “farmacia” (40). Como si se tratara del mayor de los “fantasmas” ha asistido de modo ausente a la reunión. ¡Ah! Pero la **Farmacia** se presenta como espectro; en ciencia y en tanto que ciencia es un espectro, nada menos que el **espectro de toda la gama de la ciencia básica**, el espectro que abarca de la Física a la Biología integrándolas. Por eso hemos estado reunidos con la Farmacia desde el principio aunque no se haya presentado formalmente hasta ahora.

La **Física** debe considerarse como **conjunto de teorías físicas**, aspecto que destaca en las fases de serenidad por un crecimiento numérico desmesurado, en las de revolución por las pretensiones unificadoras y reductoras, y en los momentos gloriosos por los manifiestos deseos de expansión hacia otros campos. Pero siempre conjunto de teorías físicas.

La **Biología** actual no es ni propia ni exactamente *una* ciencia; es también un conjunto de “teorías” (¿) biológicas, mejor diríamos, con mayor precisión, de *disciplinas biológicas*, caracterizadas prioritariamente por sus respectivos referentes u objetos de estudio. La Biología, como **conjunto de disciplinas biológicas**, está en la actualidad en fase de explosión de multidiversidad.

La **Farmacia**, en su concepción científica, **transita de la Física a la Biología y de la Biología a la Física**. Estas ciencias constituyen sus límites. Desde éstos, la Física se acerca, por numerosos vericuetos, pero sobre todo **por el puente de la Química**, hacia la Farmacia; la Biología actual se desplaza desde lo celular hacia lo molecular.

La Farmacia, en tanto que ámbito del saber, es compendio de saberes; más que una disciplina científica, **integra múltiples diferentes saberes**: en su condición científica que es la que aquí interesa, los correspondientes a los tres grandes ámbitos clásicos: Física, Química y Biología. En su condición de **profesión sanitaria** se extiende hacia otros campos que podrían denominarse de aplicación, como, por ejemplo, en una dirección la Medicina o más ampliamente la Sanidad, y en otra, la industria farmacéutica o de modo más general el mundo del medicamento. Con otras palabras más poéticas nuestro Presidente ha escrito (41) que <<La Farmacia es una encrucijada de caminos, científicos y sanitarios>>.

La Física es fundamento de la Farmacia como lo es de todas las ciencias. Y en esta Real Academia Nacional se sabe. Pueden recordarse aquí otras palabras de Reol referidas a ella: <<Farmacogenómica, biotecnología, farmacoterapia, bioética, ... conviven con las clásicas (e imprescindibles) de física, química y biología>> y <<las ciencias básicas [son] soporte de la ciencia farmacéutica (la biología, la química, la física)>>.

De la Física a la Biología, el espectro de la **Farmacia**, **se constata intelectualmente la existencia de “fantasmas”, de numerosos órdenes y diferentes especies**. Y la Farmacia debe **convivir** con ellos sin aterrarse, en un mundo que siendo uno único está estructurado de diversas formas progresivamente más complejas y gobernado de diferentes maneras, por distintas leyes, muchas de ellas, en las que se cree (ya que, en caso contrario, no habría ciencia), desconocidas. Y a esta convivencia nos acostumbramos. Los fantasmas nos sorprenden, tanto más cuanto más nos dediquemos a estudiar, a pensar, a reflexionar críticamente, a preguntarnos cuestiones básicas, primeras, fundamentales. Fruto de la convivencia con ellos, nos movemos sin miedos, sin sobresaltos, pero los tenemos con nosotros y en nosotros, no logramos desterrarlos ... porque no son fenómenos somnolientos, ni psíquicos, ni parasicológicos, ... existen y actúan.

Yo, desde mi condición universitaria de profesional de la Física, no soy *expansionista* y estoy en atención vigilante con los “fantasmitas”. Y desde esta situación me atrevo a decirles a los biólogos que no esperen de ninguna manera que la Física de partículas elementales les va a resolver los problemas, que no sean *reduccionistas*. Por tanto, ni *expansionismo* ni *reduccionismo*, sí encuentro, sí diálogo, sí conocimiento mutuo enriquecedor de los respectivos problemas y de los correlativos hallazgos.

La creación de conocimiento auténtico sobre la Naturaleza exige el concierto de la Física, la Química y la Biología. Concierto que es encuentro, diálogo y relación o conexión (no integración de unas en otras). Hay necesidad de encuentros y diálogos intercientíficos de la Biología con la Física y la Química, y en otro plano con la Matemática y la Informática para el estudio de la ingente cantidad de datos. Y también hay necesidad de relacionar el conocimiento básico disperso con el fin de generar un conocimiento más global y me refiero al mundo científico, no sólo en el filosófico.

Este diálogo es frecuente en la Farmacia, la Academia es un lugar de suma adecuación por su constitución como integradora de los diferentes múltiples saberes. La Farmacia en su condición científica es integradora de estos ámbitos.

9. Conclusiones: a modo de resumen

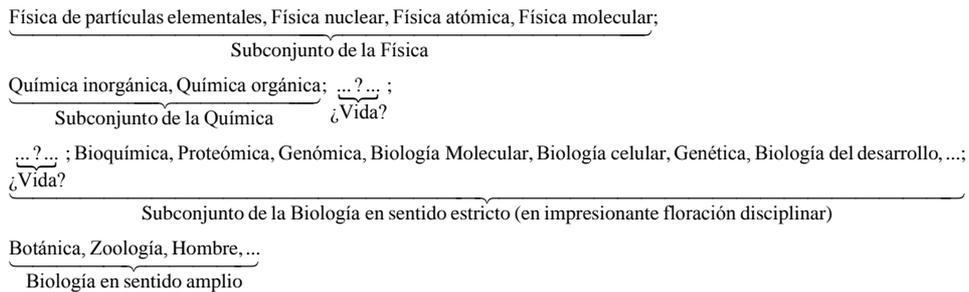
1.^a **Los organismos están sujetos a las leyes de la Física** (de la Naturaleza) en tanto que (también) objetos físicos y en lo que respecta a los fenómenos físicos. Esto es muy diferente de que las leyes de la Física sean suficientes para explicar los procesos biológicos.

2.^a La **Física** actual no es ni propia ni exactamente *una* ciencia, es un **conjunto de teorías físicas** con diferentes trasfondos filosófico y matemático, con distintos referentes, con diversas representaciones parciales, ideales y, ¡esto también!, matemáticas.

La **Biología** actual no es ni propia ni exactamente *una* ciencia; es un **conjunto** de “teorías” (*i*) biológicas, mejor diríamos con mayor precisión **de disciplinas biológicas**, caracterizadas prioritariamente por sus respectivos referentes u objetos de estudio. Es difícil *una* clasificación

única de las disciplinas biológicas que ubique correctamente cada una de ellas, dado que no son disjuntas sino que poseen numerosas conexiones en referentes, contenidos y desarrollos históricos.

3.^a Desde la perspectiva de la *constitución* de los organismos superiores, podría decirse que debería transitarse “de la Física a la Biología”, al menos y más o menos y en función de lo que hoy sabemos (que quiere decir de ordinario “creemos saber”) del modo siguiente:



4.^a Considero que para cada punto y coma que separa un ámbito disciplinar anterior de otro posterior puede afirmarse que en cada antecedente o conjunto de antecedentes no está escrita ni la estructura, ni la fisiología, ni la conducta (sean términos a veces sólo metafóricos) del consecuente; se presentan “**fantasmas**”, que incluso aparecen en el interior de algunas disciplinas en cuyo caso los denomino “**fantasmitas**”.

5.^a La Física no es *una* (adjetivo numeral) ciencia sino un conjunto de muchas teorías físicas. La Biología tampoco es una ciencia sino un conjunto de disciplinas científicas. La **Farmacía** tiene una fundamental **concepción científica que integra y precisa saberes científicos que van**, precisamente en acuerdo con el título de este trabajo, “**de la Física a la Biología**”. Y no sólo profesión clásicamente científica sino además – quizás sobre todo, aunque sea salimos de nuestro campo de hoy- profesión sanitaria humana que en su marcha al encuentro de la persona en la búsqueda y recuperación de su salud ha enriquecido el panorama científico con otras disciplinas como Farmacología, Farmacotecnia, Farmacogenética, Farmacoterapia, etc.

6.^a De este modo, la Física, aunque situada en un extremo del espectro de las ciencias de la Naturaleza exterior al ámbito de la Biología, no sólo está presente sino que por tratarse de ciencia fundamental debe estar siempre presente.

Es satisfactorio (en la línea de este trabajo) comprobar que en la organización estructural de esta Real Academia Nacional de Farmacia, la Sección Primera se denominase “Ciencias Físico-Químicas” y la Sección Segunda “Ciencias Biológicas”, y ahora se denominen, respectivamente, “Química y Física” y “Biología, Biotecnología y Farmacogenómica”.

7.^a En mi condición de catedrático de Física, y dentro de este ámbito en la parcela de Fundamentos de Física, extremo pues del extremo lejano de la Biología en el panorama de las ciencias integradoras de la Farmacia, mucho agradezco el alto honor que se me concede hoy y en correspondencia con él me es sumamente grato asumir el compromiso de que no escatimaré esfuerzos en mi entrega a esta Real Academia Nacional de Farmacia.

REFERENCIAS

- (1) Para más detalles sobre este tema y sobre los primeros pasos de los Premios Nacionales, hoy tan florecientes y diversificados, puede verse:
GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1984) Hacia la institucionalización del Premio Nacional de Tecnología Leonardo Torres Quevedo. Monografía nº 18 de la Colección “Aula de Cultura Científica”. Amigos de la Cultura Científica: Santander.
- (2) CASTRO, C. (1986) Xavier Zubiri: Breve recorrido de una vida. Amigos de la Cultura Científica: Santander.
- (3) RODRÍGUEZ VILLANUEVA, J. (1997) Impresiones sobre Severo Ochoa. RANF: Madrid. P. 104.
- (4) *Ibíd.* p. 106; también p. 87.
- (5) SCHRÖDINGER, E. (1944) What is life? The physical Aspect of the living Cell. Cambridge Univ. Press.
- (6) Escribiré siempre “de la Física a la Biología” con la d minúscula inicial por respeto al libro de Julio Palacios de título *De la Física a la Biología* que utilizaré más adelante como otro de los pilares de este discurso.
- (7) ZUBIRI, X. (1989) Estructura dinámica de la realidad. Alianza: Madrid.
GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1998) Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina: Madrid.

- (8) El libro de Schrödinger se tradujo al español en 1983, por Tusquets, y alcanzó, como mínimo, hasta una tercera edición, 1988, que utilizo en esta ocasión, con traducción y notas de Ricardo Guerrero, catedrático de Microbiología de la Universidad Autónoma de Barcelona.
- (9) PALACIOS, J. (1947) *De la Física a la Biología*. Ínsula: Madrid.
- (10) *Ibíd.* p. 18.
- (11) *Ibíd.* p. 48-9. El uso de **negritas** es mío.
- (12) “La ciencia española en el siglo XX” ha sido el trabajo presentado a esta Real Academia Nacional de Farmacia en cumplimiento de la preceptiva entrega de un trabajo original para la admisión como Académico correspondiente. Posteriormente fue considerado, con algunas modificaciones, como conferencia de clausura de las actividades del curso 2001-02 de la Academia de Ciencias Médicas de Cantabria, que ha procedido a su edición y en estos días a su distribución:
GONZÁLEZ DE POSADA, F. (2002) *Las ciencias biomédicas en el contexto de la Ciencia española del siglo XX*. Monografía nº 170 de la colección “Cantabria Académica”. Academia de Ciencias Médicas de Cantabria: Santander.
- (13) LACADENA, J.R. (1973) *Genética* (4ª ed. 1988). A.G.E.S.A.: Madrid.
- (14) LACADENA J.R (1986) *La Genética. Una narrativa histórico conceptual*. Alhambra: Madrid.
- (15) LACADENA J.R (1995) *Historia ‘nobelada’ de la Genética: Concepto y método*. Real Academia de Farmacia: Madrid.
- (16) LACADENA (2000) “Conmemorando un siglo de Genética (1900-2000)”, *Anales de la RAF*, LXVI, 4, 485-540,
- (14) *Ibíd.*, p. 487.
- (15) SCHRÖDINGER, E. (1944) *o.c.*
- (16) PALACIOS, J. (1947) *De la Física a la Biología*. Ínsula, Madrid. Continúa: <<Actualmente es profesor de la Universidad de Dublín, y el libro a que nos referimos, publicado por la imprenta de la Universidad de Cambridge, contiene las conferencias que, ante público numerosísimo y con éxito resonante, dio en la capital irlandesa>>.
- (17) LACADENA, J.R. (2000) *o.c.*
- (18) SCHRÖDINGER, E. (1944) *o. c.* p. 18. El uso de **negritas** es mío.
- (19) PALACIOS, J. (1947) *De la Física a la Biología*. p. 49. El uso de **negritas** es mío.
- (20) SCHRÖDINGER, E. (1944) *o.c.*, p.35. El uso de **negritas** es mío.
- (21) *Ibíd.* p. 52-53.
- (22) PALACIOS, J. (1947) *o. c.*
- (23) SCHRÖDINGER, E. (1944) *o. c.* El uso de **negritas** es mío.
- (24) *Ibíd.* p. 60.
- (25) *Ibíd.* p. 67.
- (26) *Ibíd.* p. 79. El uso de **negritas** es mío.
- (27) PALACIOS, J. (1947) *o.c.* p. 29.

- (28) Muchos años después escribiría PRIGOGINE (1972) “La thermodynamique de la vie” en *La Recherche* otro buen tratado de Termodinámica aplicada a los organismos, de sus conceptos y de sus principios.
- (29) PALACIOS, J. (1947) *o.c.* p. 54.
- (30) *Ibíd.* p. 67. La evolución del Universo no se conoce hacia el futuro. No está de moda hablar de la entropía ... porque crea dificultades con algunas opciones (sobre todo con la de Universo cíclico, que es la que se considera apropiada).
- (31) *Ibíd.* p. 72.
- (32) *Ibíd.* p. 79.
- (33) *Ibíd.* p. 108.
- (34) HONDERICH, T. (ed.) (1995) *The Oxford Companion to Phylosophie, Oxford Un. Press.* [Traducción española de García Trevijano, C. (2001). Tecnos: Madrid].
- (35) LACADENA, J.R. (2000) *o.c.*
- (36) IZPIZÚA BELMONTE, J. C *et al.* (2002) “Los Secretos de la Vida” 10. El futuro. *EL PAÍS*, 15.09.02.
- (37) RUIZ AMIL, M. (2000) *Moléculas y comunicación biológica.* RANF: Madrid.
- (38) CASCALES ANGOSTO, M^a. (2002) *Proteínas del estrés y carabinas moleculares. Proyecciones clínicas y terapéuticas.* RANF: Madrid.
- (39) PALACIOS, J. (1947) *o. c.*
- (40) Sólo en el título y en el primer párrafo del apartado 2.1. precisamente en la expresión del título.
- (41) REOL TEJADA, J.M. (2002) “La Farmacia en la Ciencia y en la Sanidad” en *Memoria Académica del siglo XX.* Instituto de España: Madrid.

La Química Analítica: aspectos conceptuales y docentes. Evolución, perspectivas actuales y retos de futuro.

M^a. ANTONIA MARTÍN¹, ANA ISABEL OLIVES¹, BENITO DEL CASTILLO¹, JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ²

RESUMEN

Este trabajo reúne una serie de reflexiones en el campo de la Química Analítica actual, tanto en España como en el resto mundo. Se comentan algunos de los aspectos relativos a la inquietud actual por definir el campo de actuación de la Química Analítica. Se analizan las maneras en las que la Química Analítica debe responder a los problemas diarios en la sociedad actual. Desde esta perspectiva, se analiza su evolución y las tendencias actuales, para lo cual se toma como referencia la gran inversión realizada en instrumentación analítica, tanto por los laboratorios privados como por los públicos. Se pone especial énfasis en el incremento en el número de publicaciones de contenido analítico en revistas de reconocido prestigio internacional, gracias al trabajo de los profesores e investigadores en universidades y centros de investigación. Estos aspectos han favorecido la transmisión de conocimientos en las universidades españolas, potenciando la formación de los futuros profesionales farmacéuticos en este campo.

Palabras clave: Concepto y ámbito de la Química Analítica.— Evolución de la Química Analítica.— Tendencias en instrumentación analítica.— Publicaciones en Química Analítica.

¹ *Laboratorio de Técnicas Instrumentales, S. D. Química Analítica* y ² *Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid*

SUMMARY

Concept and Scope of Analytical Chemistry. Evolution, trends and futures challenges.

This work is meant to serve as a reflection on the current status of Analytical Chemistry, both in Spain and worldwide. Several aspects of the current interest in defining the scope of activities of Analytical Chemistry are commented. The ways in which Analytical Chemistry must respond to the needs of modern society are analyzed. From this point of view, its evolution and current trends are analyzed, taking as a reference the large investment made in analytical instrumentation by both private and public laboratories. Particular emphasis is laid in studying the increase in the number of publications with analytical content in internationally reputed journals, thanks to the efforts of scientists in universities and research centers. These factors have facilitated the transmission of knowledge in Spanish Universities, potentiating the training of future pharmaceutical professionals in this field.

Key words: Concept and scope of Analytical Chemistry.— Evolution of Analytical Chemistry.— Trends in analytical instrumentation.— Analytical Chemistry publications.

EXTENDED ABSTRACT

The second half of the 20th Century has witnessed an impressive evolution of Analytical Chemistry, with limits of detection moving from μg to pg while analytical times simultaneously plummeted from several days to fractions of a second for many determinations. While it has been held in the past that Analytical Chemistry is a mere tool for other sciences, nowadays most authors accept that Analytical Chemistry has its own principles, theories, techniques, calculation methods and applications, and therefore it must be considered as a science in itself. Moreover, its inclusion as an academic subject in chemical and pharmaceutical curricula is essential in that it provides the students with vital information and laboratory skills that they would not otherwise acquire.

New ideas introduced in the last decade have led to a more ambitious concept of Analytical Chemistry as the science of chemical measurements and their inherent uncertainty. This has led to the notion that Analytical Chemistry is a metrological science, which develops, opti-

mizes and applies tools of a very varied nature (chemical, physical, mathematical, biological,...) to measurement processes that lead to partial or global information on various systems, as required by scientists or the society. Indeed, most recent advances in science, and in the Life Sciences in particular, come from the availability of new analytical techniques. Although many of these techniques will be focused on the fields of genomics and proteomics, it has been pointed out that analytical chemists must overcome the temptation to forget other fields, perhaps less spectacular but nonetheless essential.

The importance attributed to Analytical Chemistry by chemists working in other subjects is steadily increasing, and a recent study reveals that 82% of 150,000 members of the American Chemical Society consider that its study is essential, which is surpassed only by Organic Chemistry with 88%. Past criticisms related to the scarce relationship of Analytical Chemistry with real problems seem overcome and the relevance of Analytical Chemistry to society is well established, with developed countries devoting around 6% of their resources to activities related to the various aspects of measurement. A few fields of particular social relevance are clinical and forensic chemistry, drug monitoring, environmental analysis, quality control in the chemical, agrochemical and pharmaceutical industries and the analysis of works of art and archaeological materials. In fact, the demand of analytical data has been proposed as an indicator of the degree of development of a society.

The evolution of analytical instrumentation can be considered by studying which are the most widespread techniques. In this regard, 75% of laboratories have analytical balances, 50-75% have pH-meters, gas chromatographs and VIS spectrophotometers, 25-50% have UV-VIS and IR spectrophotometers, atomic absorption spectrometers and liquid chromatographs. Finally, around 10% of the laboratories have access to particle analyzers, thermal differential analysis, NMR and GC-MS. In terms of investment, the 9,000 million € spent by EU countries in the year 2000 went primarily to IR, MS, GC and LC systems, with a large investment also being made in quality and automation.

Analytical Chemistry in Spain has reached a good level of productivity. A recent comparison of the analytical publications of EU countries

for the 1993-1999 period shows that Spain is the third country in number of publications, after Germany and the United Kingdom, with an 83% increase with respect to the 1986-1992 period. However, the situation is somewhat less satisfactory if the quality of the journals (in terms of their impact rate factor) is considered, since Spain occupies the eighth place in a classification based on the average impact rate factors of analytical publications, after Sweden, Netherland, Denmark, Belgium, United Kingdom, Austria and Finland, but well above important and more populated countries like Italy, Germany and France. This growth is undoubtedly due to the huge effort of researchers in universities and other research centers and to improvements in research funds and instrumentation. The establishment of centralized instrumentation services (Servicios Generales, CAIs) by most Universities has also helped Spanish researchers to gain access to expensive equipment, which would have otherwise remained out of their reach.

We are currently witnessing a new revolution, where instrumental improvements will allow feats such as *in vivo* automated analytical determinations. This and other technologies need not and will not involve the suppression of human participation in the gathering and critical evaluation of analytical data, which will continue to be essential.

* * * *

Hace ya muchos años, en los umbrales del siglo XX, Marie Curie señaló: *en la vida no hay que temer a nada, todo es solamente cuestión de comprenderlo*. La Química Analítica es una ciencia que actúa como catalizador, como llave, en ese proceso de comprensión [1]. En los últimos cincuenta años, el progreso y la evolución de la Química Analítica ha sido de tal magnitud que se ha pasado de alcanzar límites de detección de μg a pg , en tiempos de análisis que hacia 1950 se prolongaban durante días a las determinaciones que se llevan a cabo en la actualidad en décimas de segundo.

La Química Analítica debe responder a las necesidades y retos que una sociedad cambiante plantea en aspectos muy concretos; sirva de ejemplo el interés que despiertan las determinaciones analíticas de los fármacos anabolizantes, que ingeridos por los deportistas tienen una connotación completamente diferente que cuando se toman debido a una carencia o necesidad. Los compuestos a determinar en los casos de dopaje son muchos y muy variados: estimulantes, analgésicos, esteroides, hormonas, β -bloqueantes, sin olvidar mencionar a la tan traída y llevada eritropoyetina. La necesidad de disponer de métodos de análisis que permitan detectar con fiabilidad estos compuestos en niveles de concentración extremadamente bajos y de forma confirmatoria hacen necesario disponer de metodologías analíticas adecuadas, rápidas y de fácil automatización.

La mayoría de las Técnicas Analíticas desarrolladas durante el siglo XX responden en muchos casos a las necesidades planteadas por la sociedad, bien en épocas de florecimiento, bien en épocas de crisis, como en el caso del desarrollo de la cromatografía iónica (vinculada al *Proyecto Manhattan*). En la mayoría de los casos, los hallazgos y descubrimientos de nuevas técnicas analíticas han permitido a los investigadores que las desarrollaron ser premiados con los máximos galardones, así como el reconocimiento de la comunidad científica. Todas estas técnicas han contribuido de forma crítica al progreso en el conocimiento y en la ciencia. Esta es la idea que se recoge en las palabras del Premio Nobel de Química (1937) Paul Karrer, en la conferencia que pronunció en el Congreso de la IUPAC en 1947 [2]: *pocos descubrimientos han ejercido una influencia tan significativa en los diversos campos de la ciencia como el análisis cromatográfico introducido por Tswett. La investigación en el campo de la química de productos naturales, hormonas, vitaminas, carotenoides y numerosos otros campos nunca podría haber progresado tan rápidamente y obtenerse tales resultados si no se hubiera podido disponer de este nuevo método, el cual ha separado una enorme variedad de compuestos muy relacionados en la naturaleza.*

Burriel, Lucena y Arribas [3] afirmaban: *la Química Analítica ha experimentado una evolución tan profunda que ha llegado a transformarse de una ciencia antes considerada puramente descriptiva y rutina-*

ria, en una de las ramas más racionales de la Química. Si ya en los años setenta este cambio fue notable, hoy en día, con la incorporación de nuevas Técnicas Instrumentales y la irrupción de la informática en el laboratorio, el cambio es aún mucho más profundo [4].

Durante mucho tiempo la Química Analítica se consideró como una herramienta auxiliar en otros campos científicos; sin embargo, a este respecto, Ayres [5] señaló: *la Química Analítica constituye una disciplina por derecho propio, que incluye principios, reacciones, teorías, explicaciones, cálculos, aplicaciones, técnicas, etc. La misma suministra un tipo de información, tanto en las aulas como en el laboratorio, que necesitan todos los estudiantes de Química, así como otros estudiantes de ciertos campos relacionados, que es probable que no pueda ser adquirida en otros cursos o mediante una inclusión fragmentaria de su contenido en otras disciplinas. Y es que hasta hace relativamente poco tiempo se han podido escuchar ideas como que la Química Analítica no es una ciencia en sí misma, sino una mera herramienta de la que hacen uso otras ciencias* [6]. La extensión de esta idea, hasta bien entrado el siglo XX, ha condicionado el propio desarrollo de la Química Analítica y, de modo particular, su enseñanza [7].

En la década de los noventa, se produce un salto cualitativo en el concepto de la Química Analítica y se plantean unos objetivos mucho más ambiciosos y sistematizados, pasando a conceptuarse como *la ciencia de las medidas químicas* [8]. Booksh y Kowalski [9] consideran que *la Química Analítica es una ciencia de medidas y todas las medidas van acompañadas de una incertidumbre*; por tanto, para estos autores, sea cual sea la técnica analítica empleada en la medida, la estadística aplicada a estas determinaciones va a tener un peso importante.

En este sentido, Valcárcel ha realizado un laborioso esfuerzo y un minucioso trabajo para centrar y definir el concepto y los objetivos de la Química Analítica [10], que han quedado plasmados en diferentes artículos y libros. En uno de ellos se señala lo que la Química Analítica **no** es:

- una ciencia o disciplina aplicada,
- un conjunto de técnicas o métodos con los que obtener resultados,

- una mera técnica yuxtapuesta a las necesidades de la sociedad, la industria o el comercio,
- una disciplina que concierne exclusivamente a las muestras y a los analitos,
- una disciplina confinada a la determinación de especies esencialmente inorgánicas mediante el empleo de técnicas químicas,
- una ciencia recluida en las paredes del laboratorio,

para definirla de la siguiente forma: *la Química Analítica es una ciencia metrológica, que desarrolla, optimiza y aplica herramientas de tipo material, estratégico o metodológico de muy distinta naturaleza (química, física, matemática, bioquímica, biológica, etc.), las cuales se materializan en procesos de medida para obtener información de calidad (bio)química, ya sea de naturaleza parcial (presencia, concentración, estructura de los analitos o especies (bio)químicas) o bien de naturaleza global acerca de sistemas de variada naturaleza (química, bioquímica y biológica) en el espacio y en el tiempo, con la finalidad de resolver los problemas según demanda la sociedad, los científicos o los técnicos.*

A esta definición se ha llegado tras considerar que las metodologías analíticas aportan información multidimensional, normalmente gracias al empleo de diferentes técnicas analíticas individuales [11]. Posteriormente, se ha llegado a establecer una jerarquía metrológica en Química Analítica [12,13].

En estos últimos años, el avance producido en el campo científico de las ciencias de la vida se debe, en gran parte, al hecho de poder disponer de nuevas técnicas analíticas. Como afirma Hirsch [14], *estas técnicas analíticas demuestran el concepto de la secuencia genética que determina la estructura proteica y ésta determina la función biológica [...] esto es una simplificación, pero también una realidad y así, en el futuro, la Química Analítica va a estar muy centrada en la Biología.* El desarrollo de las nuevas técnicas analíticas no debe suponer una ruptura con el pasado. Si muchas de estas técnicas van a estar focalizadas en el análisis en biología molecular, en los campos de la proteómica, la genómica y la farmacogenómica, ello no supone el renunciar a las técnicas que deno-

minamos “clásicas” de análisis de proteínas, como la ultracentrifugación o el radioinmunoanálisis. Tal y como analiza Kennedy [15] en su editorial sobre el sinergismo existente entre los distintos campos de la ciencia en Química Analítica, no deben prevalecer los campos más recientes, como la química combinatoria o la genómica, sobre otros, sino que todas las materias son importantes: *despreciar cualquier actividad supone el más serio obstáculo para el avance de nuestra disciplina.*

Durante muchas décadas se ha cuestionado la relevancia de la Química Analítica y su futuro. Muchas críticas surgen de la desconexión existente entre la *filosofía de la Química Analítica* y los patrones científicos aceptados, así como de la carencia de principios exclusivos de la disciplina. Valcárcel, en 1986, durante las Jornadas dedicadas a *Tendencias actuales en química* [16], celebradas en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (Santander) expuso algunas de las razones que podrían justificar la *mala reputación* de los químicos analíticos:

- La concepción precaria del concepto de Química Analítica,
- La escasa relación con los problemas reales,
- La frágil relación con otras áreas de la Ciencia,
- La investigación no siempre bien orientada,
- Las relaciones internacionales exiguas.

Sin embargo, en los últimos años parece que esta tendencia se ha invertido. En nuestro país son frecuentes las relaciones internacionales y la relación con los problemas y demandas que suscita una sociedad cambiante. En España, al igual que en otros países desarrollados, como Alemania o Estados Unidos, la importancia atribuida a la Química Analítica está aumentando. Así, una encuesta realizada entre 150.000 miembros de la American Chemical Society revela que un 82 % de las personas encuestadas considera indispensable el estudio de la Química Analítica, porcentaje que sólo es superado por la Química Orgánica con un 88 %.

Hoy en día se dispone de otros indicadores que nos permiten valorar la importancia de la Química Analítica en la sociedad. Así, numerosas decisiones de importancia social se toman en relación con los resultados

obtenidos en determinaciones analíticas. En los países desarrollados se destina alrededor de un 6 % del PIB a actividades relacionadas con la medida [17], y de hecho la demanda de resultados analíticos relacionados con los siguientes campos crece día a día:

- El análisis normalizado en el campo sanitario (parámetros rutinarios, monitorización de fármacos, determinación de compuestos tóxicos en medicina forense).
- El análisis en el ámbito medioambiental (seguimiento y determinación de los niveles de contaminantes).
- El análisis de piezas históricas, arqueológicas y artísticas.
- Los análisis en la industria química (control de calidad de numerosos procesos industriales).

Por ello, la demanda de datos analíticos puede considerarse como un indicador del grado de bienestar de las sociedades desarrolladas [18,19]. En consecuencia, si bien la Química Analítica necesita nutrirse de los fundamentos de otras disciplinas, es una rama de la Ciencia indispensable para el avance de la propia Ciencia y de la sociedad.

La evolución y el avance de la Química Analítica se debe en parte a los avances propios de la disciplina y en parte a los progresos externos, entre los que cabe destacar el desarrollo de la instrumentación, la miniaturización, la automatización y los logros alcanzados en microelectrónica e informática.

Uno de los criterios para conocer la evolución de las técnicas analíticas y las tendencias recientes puede ser considerar las técnicas más empleadas por los laboratorios (Tabla 1). Así, más de un 75% de los laboratorios poseen balanzas analíticas, entre un 50-75% tienen pH-metros, cromatógrafos de gases y espectrofotómetros que operan en el visible. De un 25 a un 50% poseen espectrofotómetros UV-VIS e IR, cromatógrafos de líquidos y espectrómetros de absorción atómica. Sólo un 10% poseen refractómetros, equipos de RMN y GC-MS, analizadores de partículas y análisis térmico diferencial [20].

Tabla 1: Técnicas instrumentales más frecuentemente utilizadas en los laboratorios de análisis de rutina en la industria. Datos referidos al año 1990.

Instrumento/ equipo instrumental	% de laboratorios que lo emplean habitualmente
Balanzas analíticas	50-75 %
pH-metros	50-75 %
Espectrofotómetros UV-VIS	25-50 %
Cromatógrafos de gases	25-50 %
Espectrofotómetros IR	30-50 %
Espectrómetros de absorción atómica	30-50 %
Cromatógrafos de líquidos	30-50 %
Espectrómetros de emisión ICP	10-15 %
Espectrómetros de RMN	10-15 %
Técnicas acopladas (CG-MS)	10 %
Análisis Térmico Diferencial	10 %
Espectropolarímetros	10 %
Refractómetros	10 %
Contadores de partículas	10 %
Espectrómetros de electrones	< 10 %
Polarógrafos	< 10 %

Otra aproximación que permite estudiar la evolución y tendencias de futuro de las Técnicas Analíticas puede consistir en considerar las inversiones económicas realizadas durante un período de tiempo. Así, la inversión en instrumentación analítica realizada en EEUU creció desde 1.750 millones de dólares en 1980 hasta 2.470 millones de dólares en 1990 y, en este caso, son las técnicas acopladas las que registran un mayor incremento porcentual durante esta década.

Análogamente, Rouessac y Rouessac [21] han estudiado esta tendencia en los países de la Unión Europea. Sus conclusiones se reflejan en la Figura 1, donde los valores porcentuales se refieren a los 9.000 millones de euros invertidos en el año 2000.

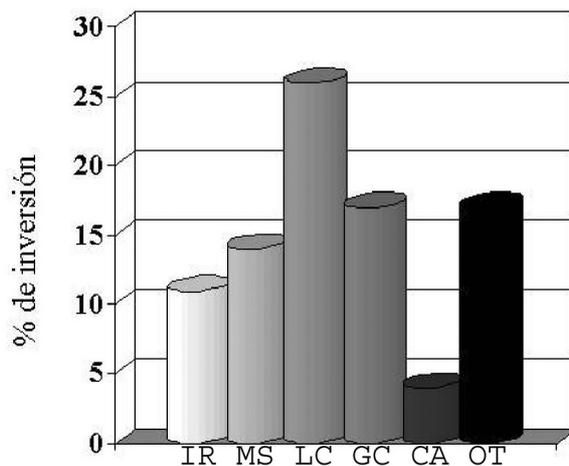


FIGURA 1. Porcentajes de inversión en instrumentación en la Unión Europea. Datos referidos al año 2000. IR, espectrofotometría infrarroja; MS, espectrometría de masas; GC, cromatografía de gases; LC, cromatografía de líquidos, CA, calidad y automatización, OT, otras técnicas

Otro de los aspectos a tener en cuenta es el contenido de los trabajos publicados en las revistas científicas de ámbito analítico donde los profesores y científicos de las universidades europeas plasman su quehacer diario. Así, Georgiou y Thomaidis [22] han realizado un estudio sobre la evolución de la Química Analítica en el período 1993-1999, considerando los trabajos procedentes de los distintos países de la Unión Europea y que aparecen resumidos en el *Analytical Abstracts*. De todos los países considerados, Alemania lidera en lo que a número de publicaciones analíticas se refiere, seguida del Reino Unido y España. Así, y tal como se refleja en la Figura 2, el número de publicaciones españolas experimentó un aumento del 83 % con respecto al período 1986-1992. Otra de las conclusiones a las que llega este estudio es que la mayoría de los trabajos corresponden a técnicas analíticas de separación y aparecen publicadas en el *Journal of Chromatography*. Dentro de las revistas analíticas de tipo general, los europeos se decantan claramente por publicar en *Analytica Chimica Acta* frente a *Analytical Chemistry*.

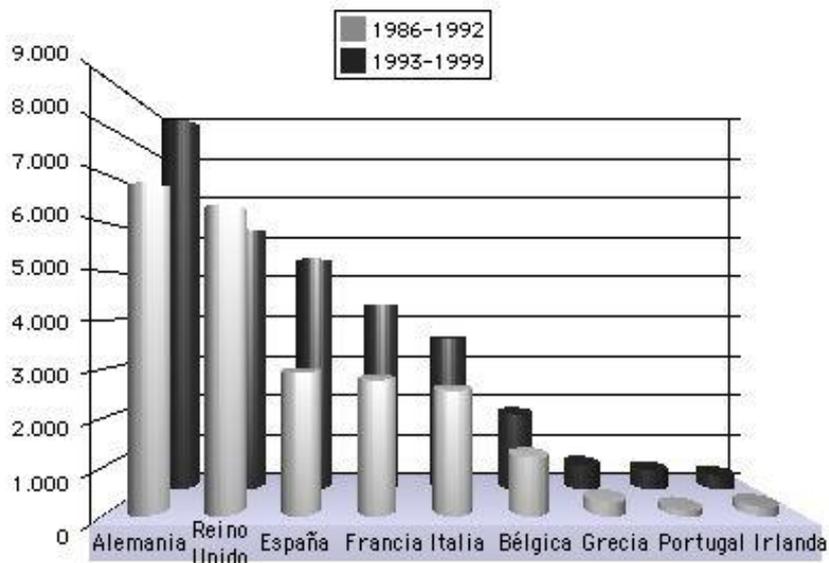


FIGURA 2. Comparación entre el número de publicaciones en Química Analítica citadas en *Analytical Abstracts* procedentes de varios países de la Unión Europea, en los períodos 1986-1992 y 1993-1999

En la Tabla 2 se representan los índices de impacto medios de las publicaciones procedentes de varios países europeos en el período 1993-1999. Hay siete países que se sitúan por encima del índice de impacto medio de la Unión Europea (1,75). Estos países son: Suecia, Holanda, Dinamarca, Bélgica, Reino Unido, Austria y Finlandia. Esta tendencia persiste desde comienzos de los años ochenta y se puede explicar teniendo en cuenta que los científicos de estos países publican sus trabajos en las revistas de mayor índice de impacto, como *Analytical Chemistry* (Suecia y Austria) y *Clinical Chemistry* (Dinamarca, Finlandia y Holanda).

Tabla 2: Índice de impacto medio de las publicaciones analíticas procedentes de varios países de la Unión Europea (1993-1999)

Países	Índice de impacto medio
Suecia	1,98
Holanda	1,94
Dinamarca	1,93
Bélgica	1,87
Reino Unido	1,86
Austria	1,85
Finlandia	1,82
España	1,73
Irlanda	1,72
Italia	1,70
Alemania	1,69
Francia	1,56
Portugal	1,49
Grecia	1,48

Del estudio anterior puede deducirse que en España, y en concreto en el campo de la Química Analítica, ha crecido notablemente el número de publicaciones con respecto al sexenio anterior (1986-1992), lo cual se debe en gran medida al esfuerzo que ha llevado a cabo el profesorado universitario en una apuesta por la innovación científica y tecnológica, así como al incremento en los recursos materiales y de fondos destinados a la investigación. En los últimos diez años las universidades españolas han llevado a cabo una importante inversión en instrumentación, que facilita el acceso a grandes y costosos equipos, a los distintos grupos de investigación de la comunidad universitaria. En este sentido, los Servicios

Generales o Centros de Apoyo a la Investigación (CAI), como se denominan en la mayoría de las universidades, han facilitado el acceso a las técnicas de espectroscopia Raman, espectrometría de RMN, espectrometría de masas, microscopia electrónica, micro y macroanálisis elemental, difracción de rayos X, secuenciación de DNA, citometría de flujo y un largo etcétera, por mencionar únicamente algunos de los que conocemos o de los que somos usuarios dentro de la Universidad Complutense.

Entre la comunidad de profesionales dedicados al análisis se puede considerar que un buen indicador de la evolución de la Química Analítica, de obligada consulta, son los *Fundamental Reviews* que publica bi-anualmente la revista *Analytical Chemistry*; cuyo contenido correspondiente al número 12, volumen 74, del año 2002 se enumera a continuación, en comparación con los contenidos del número equivalente del año 2000 (Tabla 3):

Tabla 3: Comparación de los contenidos del número dedicado a *Fundamental Reviews* de la revista *Analytical Chemistry* en 2000 y 2002

Contenidos, año 2002	Contenidos, año 2000
Sistemas de microanálisis total	
Cromatografía plana	Cromatografía plana
Sensores químicos y biosensores de fibras ópticas	Sensores químicos y biosensores de fibras ópticas
Aplicaciones de la espectrometría de masas en química combinatoria	Determinaciones cinéticas y aspectos cinéticos de la química analítica
Espectroscopia atómica	Espectrometría de absorción atómica electrotérmica y técnicas relacionadas
Resonancia magnética nuclear en estado sólido	Resonancia magnética nuclear en estado sólido
Espectrometría de masas en análisis medioambiental	Espectroscopia Raman
Espectrometría de masas de polímeros químicos	Espectroscopia infrarroja
Análisis térmico	Análisis térmico
Quimiometría	Quimiometría
Cromatografía de gases	Cromatografía de gases
Sensores electroquímicos	Espectrometría de fluorescencia y fosforescencia molecular y quimioluminiscencia.
Cromatografía de fluidos supercríticos y otras técnicas de separación unificadas	Cromatografía de fluidos supercríticos y otras técnicas de separación unificadas
Cromatografía de líquidos. Instrumentación	Cromatografía de líquidos en columna: equipo e instrumentación
Electroforesis capilar para el análisis de biopolímeros	Electroforesis capilar para el análisis de biopolímeros
Microscopia de barrido	Microscopia de barrido
Separaciones quirales	Microscopia química
Espectrometría de masas-ICP	Análisis de superficies: espectroscopia fotoelectrónica de Rayos X y espectroscopia Auger
Espectrometría de rayos X	Espectrometría de rayos X

Si bien algunos de los temas pueden considerarse auténticos clásicos, como la cromatografía en capa fina, la espectrometría atómica o la cromatografía de gases, aparecen nuevas técnicas o nuevos campos de aplicación analítico, como es el caso de las separaciones quirales, que están suscitando un interés creciente y que tienen gran relevancia desde el punto de vista farmacéutico. Por otra parte, los sensores y biosensores de fibras ópticas abren un abanico de posibilidades para las determinaciones analíticas *in situ* o remotas. La espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) o las aplicaciones de la espectrometría de masas en química combinatoria son campos de muy reciente incorporación y exploración.

Otro indicador a considerar puede ser evaluar la evolución de los contenidos del *International Symposium on Drug Analysis*, que desde el año 1984 hasta la actualidad viene realizándose bianualmente en Bélgica. Si bien en los albores de esta reunión los temas tratados fueron menos numerosos pero más amplios, actualmente se tiende a una mayor especialización y acotación de las parcelas de interés analítico, no sólo desde el punto de vista de la industria farmacéutica sino en otros campos, como la monitorización de fármacos en fluidos biológicos o en la presencia de fármacos en los piensos utilizados en la alimentación del ganado estabulado. Así, en la reunión celebrada en Brujas (Bélgica) en abril de 2002, los temas considerados fueron los siguientes:

- Análisis de productos naturales,
- Biotecnología analítica,
- Separaciones enantioméricas,
- Tecnologías de alta sensibilidad para el análisis de trazas,
- Técnicas instrumentales acopladas,
- Métodos de validación y normas de cumplimiento,
- Nuevas tendencias en bioanálisis,
- Control de calidad de materias primas y formas farmacéuticas,
- Pretratamiento de muestras y derivatización.

Finalmente, se puede considerar como indicador de las tendencias la evolución en cuanto a contenidos, asistentes y casas comerciales que exhiben instrumentación analítica en la Conferencia de Pittsburgh. En 1999 se celebró el 50 aniversario de esta reunión: *50th Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy*. Desde 1950, el número de personas que asistieron a esta reunión ha crecido de 800 a 30.000. En los últimos 20 años el número de casas comerciales expositoras ha aumentado espectacularmente, procediendo entre el 50 y el 60 % de fuera de Estados Unidos, según el estudio realizado por Erickson [23], algo impensable tan sólo unos años atrás.

En la actualidad se está asistiendo a una nueva revolución, en la que las determinaciones de ciertos parámetros analíticos de interés clínico se llevarán a cabo *in vivo* mediante el empleo de sensores miniturizados que permitan la detección *on chip*, a la vez que realizar estudios y determinaciones analíticas a grandes distancias, gracias a la utilización de sensores remotos. Estos análisis son posibles, en gran medida, por los avances tecnológicos, la popularización de las fuentes de radiación láser, la incorporación de las fibras ópticas con sus ventajosas propiedades, y los sistemas miniaturizados. Todos estos dispositivos, controlados por microprocesadores que facilitan su automatización, posibilitan que se puedan alcanzar horizontes no imaginados tan sólo una década atrás. Ante esta nueva situación, no se puede olvidar que, por encima de la tecnología, el criterio humano debe poner de relieve errores que de otra manera no se detectarían y, por ello, se debe transmitir a las futuras generaciones la idea de que no sólo es importante obtener muchos resultados en un periodo corto de tiempo, sino que esos resultados deben ser de un nivel y calidad adecuados, y al mismo tiempo que las ideas y las innovaciones no deben quedar ocultos por la burocracia que imponen las normas de obligado cumplimiento en un mundo globalizado.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GRASELLI, J. G. (1992) *Anal. Chem.* 64: 677A-685A.
- (2) Comentado en: ETTRE, L. C. Y HORVATH, S. (1975) *Anal. Chem.* 47: 422A.
- (3) BURRIEL, F. LUCENA, F. Y ARRIBAS, S. (1970) *Química Analítica Cualitativa*. Paraninfo. Madrid.
- (4) HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, L. Y GONZÁLEZ-PÉREZ, C. (2002) *Introducción al Análisis Instrumental*. Ariel. Barcelona.
- (5) AYRES, G. H. (1966) *Anal. Chem.* 38: 40A-43A.
- (6) KISSINGER, P. T. (1992) *Trends Anal. Chem.* 11: 54-57.
- (7) MALISSA, H. (1992) *Fresenius J. Anal. Chem.* 343: 836-842.
- (8) MURRAY, R. W. (1991) *Anal. Chem.* 63: 271A-271A.
- (9) BOOKSH, K. S. Y KOWALSKI, B. R. (1994) *Anal. Chem.* 66: 782A-791A.
- (10) VALCÁRCEL, M. (1997) *Trends Anal. Chem.* 16: 124-131.
- (11) VALCÁRCEL, M. Y LUQUE DE CASTRO, M. D. (1995) *Trends Anal. Chem.* 14: 242-250.
- (12) VALCÁRCEL, M. (1999) *Principios de Química Analítica*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona.
- (13) VALCÁRCEL, M. Y RÍOS, A. (1999) *Trends Anal. Chem.* 18: 68-75.
- (14) HIRSCH, R. F. (2001) *Anal. Chem.* 73: 117A-117A.
- (15) KENNEDY, R. T. (2000) *Anal. Chem.* 72: 621A-621A.
- (16) VALCÁRCEL CASES, M. (Marzo 1986) *Tendencias actuales en Química*. Encuentro en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Gabinete de Estudios de la Presidencia. C.S.I.C.
- (17) VALCÁRCEL, M. (1993) *Trends Anal. Chem.* 12: IX-XIII.
- (18) KOCH, K. H. (1990) *Fresenius J. Anal. Chem.* 337: 229-234.
- (19) KOCH, K. H. (1992) *Fresenius J. Anal. Chem.* 343: 821-823.
- (20) CHURACEK J. (Ed.) (1993) *Advanced Instrumental Methods of Chemical Analysis*. Ellis Horwood. Chichester.
- (21) ROUESSAC, F. Y ROUESSAC, A. (2000) *Analyse Chimique. Méthodes et techniques instrumentales modernes*. Dunod. París.
- (22) GEORGIU, C. A. Y THOMAIDIS, N. S. (2001) *Trends Anal. Chem.* 20: 462-466.
- (23) ERICKSON, B. E. (2000) *Anal. Chem.* 72: 192A-196A.

Anal. Real Acad. Nal. Farm., 2003, 69:

Artículo Original

Estudio de la influencia de los suelos contaminados por metales pesados en las aguas naturales*

CONCEPCIÓN GONZÁLEZ HUECAS, ANTONIO LÓPEZ LAFUENTE, LUIS MORENO MERINO¹, M^a DEL CARMEN MARTÍN

GÓMEZ², GLORIA LÓPEZ FERNÁNDEZ³

*Departamento de Edafología, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense. Madrid*

RESUMEN

En este trabajo se estudia las características de los lixiviados procedentes de suelos carbonatados, que han sido sometidos a un proceso de desplazamiento usando un sistema experimental de columnas. Las características químicas de la solución efluente ponen de manifiesto que, la mineralización de las muestras se debe, principalmente, a la disolución de minerales carbonatados. No obstante, es de resaltar la contribución que tiene los procesos de hidrólisis de minerales silicatados.

Identificada la solución, se procedió a los ensayos de contaminación utilizando una mezcla de metales pesados, todos ellos con igual concentración, observándose que

* Premiado con el Accésit al Premio Mabó Concurso Científico del año 2002 de la Real Academia de Farmacia.

1 Dirección de Aguas Subterráneas y Geotécnia del Instituto Tecnológico Geominero de España. C/ Ríos Rosas 23. 28003 Madrid.

2 Sección Departamental del Departamento de Química Analítica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

3 Departamento. Ordenación del Territorio, Urbanismo y Medio Ambiente. Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos. Universidad Politécnica de Madrid

los porcentajes de absorción fueron superiores al 90%, siendo el Cr y el Cu los cationes más retenidos y el Cd el catión más móvil. A continuación se sometieron los suelos a cuatro procesos de lavado sucesivos, apreciándose una secuencia de retención en suelo de: Cr>Cu>Pb>>Zn>>Ni>Cd. Esta secuencia permite reconocer que Cr, Cu y Pb son los cationes de metales pesados más fuertemente adsorbidos en situación de competencia, y es el Cd el catión que presenta mayor índice de peligrosidad, tanto por su naturaleza tóxica como por su movilidad.

Palabras Clave: Metales pesados.— Columnas experimentales.—Lixiviados.

SUMMARY

Influence of polluted soils by heavy metals on natural water

This paper is about the leachate characteristics from carbonate soils under an displacement method using an experimental column method. The chemical characteristics of the effluent solution show that the mineralization is mainly caused by the dissolution of the carbonate minerals. However, the hydrolysis of silicate also contributes substantially to the process.

Once the solution was identified, the pollution test were performed using a mixture of heavy metals of the same concentration, observing that the absorption percentages were above 90%, being Cr and Cu the most retained cations and Cd the most mobile one. The soils were then washed four times, with an Cr>Cu>Pb>>Zn>>Ni>Cd soil retention. This sequence explains that Cr, Cu and Pb are the most strongly absorbed heavy metal cations in a competence environment, and that Cd is the cation with the highest danger index, both for its toxicity and its mobility.

Key Words: Heavy metal.— Experimental columns.— Leachates.

INTRODUCCIÓN

Las constantes agresiones que sufre el suelo fundamentalmente en los países industriales, desde comienzos de siglo, por metales pesados y otros agentes como abonos químicos o los más recientes compuestos organoclorados y órgano fosforados, han puesto de manifiesto la necesidad de analizar su comportamiento ante la llegada de elementos extraños.

Hasta hace pocos años, comienzo de los 70, los países que constituyen la Comunidad Europea no consideraban al suelo un problema ambiental, y no es hasta 1986 cuando aparece publicada la primera reglamentación específica del suelo, Directiva 86/278/CEE, publicada en el

Diario Oficial de 12 de junio de 1986, donde se establecen las normas sobre aplicación de lodos de depuradora en tierras agrícolas. En noviembre de 1990, se publica su transposición en el BOE (RD 1310/1990) en el que aparecen los primeros valores límite de concentración de metales pesados en el suelo y lodos destinados a su utilización agraria. Es pues, a partir de este momento cuando se marca el límite de contaminación y cuando se hace necesario estudiar procedimientos fiables de evaluación.

El análisis de la concentración por metales pesados nos indica exclusivamente la cantidad de elemento contenido en el suelo, pero no indica ni su disponibilidad ni su movilidad, parámetros esenciales para determinar en grado de contaminación.

En base a este hecho, se propone en el presente trabajo un método fiable que pueda determinar el grado de contaminación a través del análisis de la solución del suelo.

Cuando un contaminante entra en el suelo puede ser neutralizado, degradado o adsorbido por procesos de adsorción específica o cambio iónico, complejado o precipitado. La salida del sistema puede ser por volatilización, extracción por las cosechas, drenaje o procesos de erosión. Como resultado final se produce la retención o movilización de sustancias, de manera que el suelo actúa como sumidero o como fuente, influyendo sobre la capacidad de las soluciones acuosas que alcanzan las aguas superficiales y la capa freática y afectando, en mayor o menor medida a los organismos vegetales y animales.

Es pues, la *solución del suelo* quien mejor puede indicar la movilidad de los elementos nutrientes y contaminantes en el interior del perfil y, es el mejor indicador de su disponibilidad.

Son muchos los estudios realizados sobre la solución del suelo, y son muchas las definiciones que distintos autores (1), (2), (3) y (4) entre otros, e instituciones como la Soil Science Society of USA han dado de la misma. Como compendio de todas se puede definir como *la fase líquida del suelo en equilibrio termodinámico con la matriz sólida en condiciones de humedad correspondiente a la capacidad de campo*.

Si son varias las definiciones, no son menos numerosos los métodos para obtenerla. Básicamente se pueden diferenciar dos grandes grupos, los que se aplican en campo y los que se desarrollan en laboratorio. Ambas metodologías no sólo se diferencian en los dispositivos de muestreo sino que también en las características y representatividad de las muestras que dan lugar.

Entre los métodos de campo, el más extendido es el de las *cápsulas de succión*, siendo su principal ventaja el permitir un sistema de muestreo continuo en condiciones aparentemente próximas a la realidad, sin embargo la dificultad en la toma de muestras, así como las críticas realizadas por algunos autores (5) (6) respecto a la conservación y almacenamiento en atmósfera inerte de las muestras obtenidas, hace difícil su aplicación.

Los métodos de laboratorio son igualmente muy diversos entre los que se destacan: *Extracción en membrana mediante succión*, diseñado por Richards (7) y modificado posteriormente por Reitemeier y Richards (8). *Método de compactación* por el que se obtiene la solución del suelo por compresión de 300 a 53.000 psi (9) (10). *Centrifugación*, muy desarrollado en los últimos años, con numerosas variantes que van desde centrifugación a baja presión, (11) (12), hasta centrifugación con líquidos inmiscibles, (13). *Extracto acuoso*, consiste en el empleo de extractos suelo/agua en diversas proporciones, este método fue criticado por Wolt (14). *Desplazamiento* propuesto por Adams (1).

De todos ellos se propone el empleo del método por desplazamiento en columna descrito con mayor precisión por Adams (15) y modificado por Wolt(14). La técnica seleccionada a pesar de tener inconvenientes, como es el hecho que se realiza en el laboratorio, y por tanto no reproduce exactamente las condiciones naturales, se considera el más adecuado, debido a:

- Se parte de un volumen de suelo drenado perfectamente conocido.
- La muestra que se recoge como solución de suelo se obtiene sin forzar las condiciones que se dan en la naturaleza.

- Con este método se puede reproducir en el laboratorio unas características hídricas del suelo equiparables a su capacidad de campo.

No sucediendo así con los ensayos que se realizan sobre suspensiones acuosas de suelo, en las que se presentan condiciones de humedad y concentración de iones que no suceden en la naturaleza.

En base a la metodología seleccionada y a la normativa vigente, y dado que las aplicaciones de metales pesados potencialmente tóxicos (Cd, Cu, Cr, Pb, Zn, Ni) en los suelos, constituyen una de las más graves amenazas para el medio ambiente y la salud humana (16), los principales objetivos de este estudio fueron:

- 1) Aplicar un método de desplazamiento en columna mediante lavados con agua desionizada a suelos carbonatados de terraza, para determinar la composición de los percolados resultantes y su relación con las propiedades del suelo.
- 2) Medir la retención y movilidad de los diversos metales pesados aplicados conjuntamente a los suelos, a través del análisis de la solución del suelo.

DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

El área de estudio se localiza en la finca experimental agraria “El Encín” situada en el sector Noroeste de Madrid, en el término municipal de Alcalá de Henares. En esta finca se alternan parcelas dedicadas al cultivo de secano (cereales) y cultivo de regadío (maíz y alfalfa). Los suelos seleccionados pertenecen a la franja correspondiente a la llanura de inundación del río Henares. En general, la profundidad del nivel del agua es inferior a 10 m en todo el acuífero, sin embargo el nivel freático en la parcela seleccionada se sitúa entre 1 y 3 m de profundidad.

Geología

Los materiales sobre los que se han desarrollado los suelos objeto de estudio pertenecen a materiales recientes del Cuaternario, constituidos por gravas poligénicas, arenas y arenas limo-arcillosas (17). Entre los clastos gruesos, son frecuentes los cantos rodados de cuarcita y cuarzo.

Las arenas se acumulan en la fracción fina y muy fina, el resultado del análisis mineralógico muestra que su fracción ligera está constituida por un 95% de cuarzo, 2% de plagioclasas y feldespato potásico y un 3% de moscovita. En la fracción pesada dominan los minerales opacos (52%), siendo destacable la presencia de granates (11%) y estaurolitas (13%) (18).

Climatología y Estimación de la recarga

De acuerdo con los datos disponibles en el Servicio Meteorológico Nacional, se ha realizado la caracterización termopluiométrica (Figura 1) de años tipo medio.

El clima del área es Mediterráneo templado con una precipitación media anual de 447.4 mm, y una temperatura media anual de 13,58°C. La distribución de la lluvia a lo largo del año es irregular con dos máximos en abril y noviembre, siendo los registros inferiores a 39 mm en más del 90% de los días con lluvia. Esta situación supone una cantidad de agua pequeña frente a la capacidad de infiltración media en los suelos, lo que trae como consecuencia una tasa de escorrentía superficial baja y una infiltración elevada.

La infiltración fue estudiada durante la estación de primavera, en los horizontes superficiales, mediante el empleo de un infiltrómetro de doble anillo. En la Tabla 1 se puede observar que la velocidad de infiltración de estos suelos fue entre 38 y 94 mm h⁻¹. Según los criterios propuestos por Landon (19) se corresponden con velocidades moderadas a moderadamente rápidas lo que indica una gran movilidad de nutrientes y contaminantes a través del suelo.

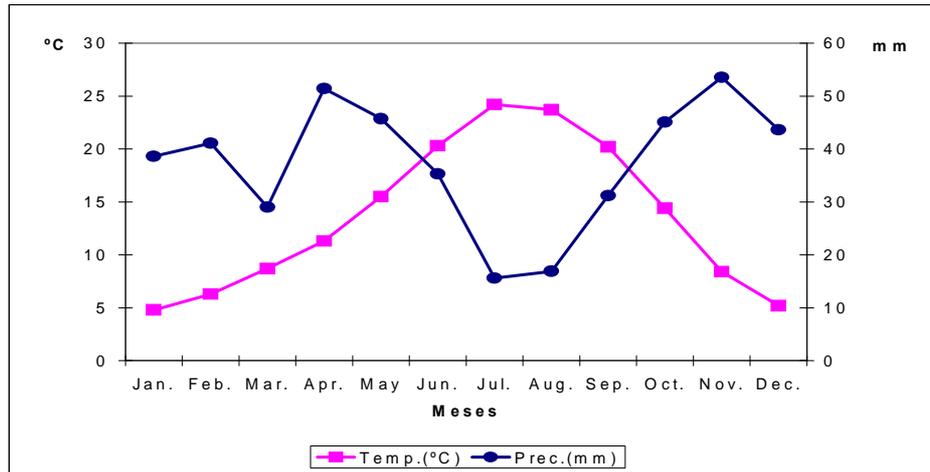


Figura 1. Diagrama climático de la zona estudiada.

TABLE 1. Velocidad de infiltración en los Fluvisoles calcáricos estudiados.

Perfil	Textura	V. de infiltración	Tiempo
		mm h ⁻¹	Seg
P-I	Arenosa	84	525
P-II	Franco-arenosa	63	599
P-III	Arenosa	42	391
P-IV	Arenosa	54	370
P-V	Franco-limosa	38	432
P-VI	Franco-arenosa	94	499

Vegetación

La zona pertenece a la Región Mediterránea, Provincia Castellano-Maestrazgo-Manchega, Sector Manchego, Distrito Henaro-Tajuñense (22). La serie de vegetación climácica corresponde a la serie Mesomediterránea Castellana y Aragonense basófila de la encina, (*Bupleuro rigidi-Querceto rotundifoliae S.*). Se trata de la serie con mayor extensión superficial en España, y como denominador común presenta un ombroclima seco y unos suelos ricos en carbonato cálcico (20).

Características de los Suelos

Debido a la clase textural a la que pertenecen los suelos (texturas groseras), al fuerte enraizamiento y a la escasa pendiente (posiciones fisiográficas llanas o casi llanas), los suelos están bien drenados y apenas se da escorrentía superficial. En general, presentan un color claro heredado del material original sobre el que se han formado (gravas, arenas y arenas limo arcillosas de origen aluvial), con hues 10YR, valores entre 3 y 6, siendo sus chromas 2 y 4. El desarrollo estructural en todos los casos es débil y los horizontes están pobremente definidos, la diferenciación se basa fundamentalmente en la forma y distribución de las raíces, así como en los diferentes matices de color que se aprecian en las distintas capas de carácter aluvial (Tabla 2).

Respecto a sus propiedades físicas (Tabla 2), estos suelos presentan una textura entre arenosa y arenosa-franca con predominio de la fracción arena fina, una porosidad homogénea y una elevada permeabilidad, lo que supone un aumento del espacio libre por el que puede circular el agua. La densidad aparente muestra el efecto de la estructuración de la materia orgánica y se mantiene en unos valores similares para horizontes equivalentes. La densidad real evoluciona de forma similar, con la profundidad, sus valores son próximos entre sí y cercanos a la densidad real del material original, mientras que en superficie evolucionan en función de los contenidos en materia orgánica (21).

TABLA 2. Propiedades morfológicas y físicas de los suelos estudiados.

Horz.	Prof. cm	Color seco	Color húmedo	Textura ^a	Estructura ^b	Densidad aparente (mg m ⁻³)	Densidad real (mg m ⁻³)
P – I							
Au1	0-5	10YR3/4	10YR2/4	a	wfg	nd	2.52
Au2	5-21	10YR5/2	10YR4/2	a	mfg	1.09	2.68
AC	21>50	10YR6/4	10YR4/4	a	ws	1.23	2.73
P – II							
Au1	0-5	10YR4/4	10YR5/4	fa	wfg	nd	2.52
Au2	5-30	10YR5/4	10YR3/3	fa	wfg	1.25	2.69
AC	30>50	10YR6/4	10YR4/4	fa	ws	1.40	2.73
P – III							
Ah	0-20	10YR5/4	10YR4/3	fa	wfg	1.32	2.67
AC1	20-50	10YR5/4	10YR4/4	a	wfg	1.29	2.72
AC2	50>80	10YR6/4	10YR4/3	a	ws	1.23	2.68
P – IV							
Ah	0-15	10YR5/4	10YR4/3	a	wfg	1.12	2.69
C	15>80	10YR5/4	10YR4/3	a	mfg	1.40	2.69
P – V							
Au1	0-5	10YR5/3	10YR4/2	fl	wfg	nd	2.45
Au2	5-20	10YR5/4	10YR4/3	fl	wfp	1.18	2.65
C	20>50	10YR5/4	10YR4/3	f	wfp	1.35	2.74
P – VI							
Au1	0-5	10YR5/2	10YR4/2	fa	wfg	nd	2.39
Au2	5-30	10YR5/3	10YR3/2	fa	mfg	1.05	2.65
AC	30>80	10YR5/4	10YR4/3	fa	mfg	1.27	2.75

^a a = arenosa; fa = franco-arenosa; fl = franco-limosa; f = franca

^bwfg=granular fina débil; mfg=granular fina moderada; wfp=laminar fina débil; ws= sin estructura

Sus características químicas ponen de manifiesto la naturaleza del material de procedencia, pHs medianamente básicos con valores que oscilan entre 7,2-8 y unos contenidos en carbonatos entre 76,7 y 127,3 cmol.kg^{-1} .

La materia orgánica se concentra en los primeros 5 cm de los perfiles, se trata de restos vegetales apenas transformados, consistentes en fragmentos de hojas y ramas, por lo que el contenido en carbono orgánico total es muy elevado en superficie (entre 34,2 g.kg^{-1} y 161,4 g.kg^{-1}), disminuyendo bruscamente al profundizar, de forma que, más allá de 50 cm, los valores medidos no superan nunca los 20 g.kg^{-1} . La relación C/N presenta una distribución lógica, siendo mayor en los horizontes superiores. Los valores obtenidos en la relación C/N (entre 14 y 22) muestran que los restos vegetales aportados al suelo son mineralizados con cierta dificultad, debido al elevado contenido en calcio de los perfiles. La capacidad de intercambio catiónico es elevada en los horizontes superficiales como consecuencia de la fuerte acumulación de materia orgánica, con valores que oscilan entre 28,21 y 13,30 cmol.kg^{-1} . En todos los casos, es el calcio de cambio, el catión mayoritario en el complejo de cambio (Tabla 3).

Se trata de suelos jóvenes desarrollados sobre depósitos aluviales recientes de naturaleza caliza, formados a expensas de los sucesivos meandros abandonados por el Río Henares. Desde el punto de vista edáfico, son suelos poco evolucionados, sin gran diferenciación genética, sin otros horizontes que no sea uno superficial algo más oscuro, por su mayor contenido en materia orgánica y mejor estructurado. Todos los perfiles presentan, por tanto, un epipedón mólico u ócrico en función del contenido en materia orgánica, profundidad y color. Los suelos son calcáreos en todo su espesor, por lo que se han clasificado según la sistemática FAO-UNESCO (22) como Fluvisoles calcáricos.

TABLA 3. Propiedades químicas seleccionadas de los suelos estudiados.

Horz.	pH	E.C. ^a	CaCO ₃ Equiv.	C	N	C/N	CEC ^b	Bases cambiables			
								Ca	Mg	Na	K
	H ₂ O	ΦScm ⁻¹	%	g kg ⁻¹				(cmol kg ⁻¹)			
P – I											
Au1	7,0	860	7,67	195,9	6,2	21,16	26,10	13,19	3,08	0,28	0,09
Au2	7,7	330	8,16	23,2	1,2	19,39	17,72	17,59	1,72	0,15	0,08
AC	7,8	471	9,80	14,5	1,2	12,04	12,31	13,86	1,09	0,20	0,04
P – II											
Au1	7,4	437	8,00	113,6	6,2	18,40	26,10	13,19	3,08	0,28	0,09
Au2	8,0	201	8,96	30,2	1,8	16,55	18,42	19,98	6,72	1,58	0,02
AC	8,0	282	9,80	5,7	0,6	---	11,51	24,15	2,95	1,07	0,01
P – III											
Ah	7,7	285	8,98	36,4	2,2	16,34	13,30	16,86	1,32	0,17	0,03
AC1	7,7	652	8,49	18,3	1,1	15,94	8,91	13,19	0,47	0,14	0,01
AC2	8,0	752	8,65	20,6	1,2	20,68	8,61	13,75	0,50	0,27	0,01
P – IV											
Ah	7,8	341	8,65	34,2	1,9	18,21	17,72	21,64	2,89	0,07	0,05
C	8,0	193	8,33	4,5	0,9	---	12,60	20,75	0,38	0,09	0,03
P – V											
Au1	7,2	710	8,82	133,4	5,9	22,72	28,21	18,08	3,61	0,12	0,01
Au2	7,5	291	11,43	52,0	3,6	14,30	21,38	10,96	1,71	0,10	0,04
C	7,6	253	12,73	11,7	1,5	---	17,22	10,24	0,54	0,10	0,02
P – VI											
Au1	7,4	128	8,65	161,4	7,3	21,97	26,72	27,21	9,94	0,89	0,13
Au2	7,6	145	9,80	62,1	5,8	10,64	20,19	26,54	5,14	0,60	0,03
AC	7,7	292	10,45	17,0	2,0	---	11,66	20,53	3,04	0,36	0,02

^a C.E. = Conductividad eléctrica. ^bCEC = Capacidad de Cambio Catiónico



OBTENCIÓN DE LA SOLUCIÓN DEL SUELO

Numerosos autores han tratado de definir el concepto de solución del suelo (13),(23),(1). Se trata de una labor compleja pues es difícil decidir cuál de las soluciones extraíbles por diferentes métodos, es la “verdadera” solución.

Existe numerosa metodología para la separación de la fase líquida del suelo, sin embargo la separación de la “verdadera” solución del suelo todavía no ha sido resuelta. Básicamente pueden diferenciarse dos grandes grupos: los métodos que se aplican en campo y los que se desarrollan en laboratorio (24), (25), (26). Los métodos para obtener la solución del suelo en el laboratorio se basan, unos, en la extracción de la fase líquida de muestras de suelo sin alterar, y otros la obtienen de muestras de suelo secadas al aire y rehumedecidas. Los de mayor aplicación son desplazamiento en columnas, centrifugación a baja presión y alta presión con o sin el empleo de líquidos inmiscibles, presión hidráulica, filtración bajo presión y extractos acuosos.

De entre todos ellos, se ha seleccionado, el método de desplazamiento en columnas, descrito por Adams (1),(14) y modificado por Wolt, (13). Este método no somete a las muestras a ninguna fuerza física o mecánica, por tanto, los percolados obtenidos están próximos a la solución del suelo inalterada.

Sistema experimental de columnas

El dispositivo experimental empleado consiste en unas columnas de percolación de cloruro de polivinilo (PVC) con una relación ancho/alto de 0,125 para disminuir caminos preferenciales de flujo en el contacto entre el suelo y el contenedor. Tienen 30 cm de longitud, 7,5 cm de diámetro y 2 mm de grosor de pared, con un volumen útil de 1108 cm³. Están cerradas por dos tapaderas del mismo material. En el nivel medio e inferior del cuerpo de las columnas se dispusieron sondas conductimétricas.

El sistema experimental de columnas fue lavado con una solución diluida de ácido nítrico ultra puro (1%) y seguidamente aclarado con agua destilada hasta desaparición de reacción ácida, para eliminar toda traza de sustancias solubles que pudieran interferir en los análisis posteriores. Cada co-

lumna fue uniformemente empaquetada con muestras de suelos perturbados, a la misma densidad aparente que los suelos no perturbados, $1,05-1,40 \text{ Mgm}^{-3}$. A cada columna de suelo se le añadió agua desionizada hasta alcanzar el contenido en humedad equivalente a la capacidad de campo. En estas condiciones, las columnas experimentales fueron almacenadas en condiciones controladas de temperatura ($25^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$) durante 168 horas.

METODOLOGÍA

Suelos

Todos los experimentos se realizaron en la fracción $< 2 \text{ mm}$ en ocho perfiles de suelos agrícolas. Por cada horizonte genético de los distintos perfiles, se tomaron muestras duplicadas. Una de ellas sin perturbar, usando cilindros de latón de 60 mm de diámetro, 70 mm de altura y 1 mm de espesor, con un volumen útil de 184,914 ml, para analizar la densidad aparente y el contenido de humedad a capacidad de campo de los suelos. Los parámetros analíticos han sido determinados de acuerdo con ISRIC (27). Carbono orgánico, mediante el método de oxidación por vía húmeda según Walkeley (28). Nitrógeno total fue determinado por el método de Kjeldhal pH en una suspensión suelo:agua de 1:2,5. CaCO_3 equivalente de acuerdo con el método del calcímetro de Bernad. Conductividad eléctrica en una suspensión suelo:agua 1:5. La capacidad de cambio catiónico fue determinada por extracción de las muestras con acetato amónico 1M a pH 7, los cationes de cambio fueron medidos por espectroscopía de absorción atómica (Ca y Mg) y por espectrometría de emisión de llama (Na y K). La densidad aparente y el contenido de humedad a -33 k Pa de tensión fueron determinados en muestras no alteradas de acuerdo el Soil Survy Staff (29). El análisis de tamaño de partícula fue realizado después de oxidación de materia orgánica con peróxido de hidrógeno, dispersando con hexametafosfato sódico y agitando durante 16 horas. La arena fue separada por tamización, las fracciones limo y arcilla fueron determinadas por el método de la pipeta de Robinson.

Los resultados de cincuenta y seis muestras de suelos fueron sometidos a una análisis cluster, teniendo en cuenta las variables que caracterizan a los suelos en su interacción con el agua subterránea (pH, conductividad

eléctrica, contenido en nitrógeno y carbono orgánico, capacidad de cambio catiónico, y contenido en limo y arcilla). De este análisis resultaron seleccionados 10 muestras pertenecientes a todos los subgrupos clusters claramente diferenciados, de las cuales se obtuvo la solución del suelo.

Solución del Suelo

Las soluciones efluentes desplazadas a presión atmosférica fueron recogidas, directamente en contenedores neutros. Los envases empleados en la recolección de las muestras fueron lavados, previamente, con ácido nítrico ultrapuro y diluido (0,1%) y aclarados con agua Milli-Q, para eliminar cualquier traza de sustancias solubles que puedan, potencialmente, interferir en los posteriores análisis.

Las muestras fueron sometidas a una filtración rápida a través de un filtro Millipore de tamaño de poro de $0.45\mu\text{m}$, de membrana de acetato de celulosa (Millex, Millipore Corp, Bedford, MS). De esta forma, se separó gran parte de la población microbiana y demás materia orgánica en suspensión, así como, se eliminó caliza en suspensión que puede provocar valores de alcalinidad anormalmente elevados.

Posteriormente se realizó un proceso de refrigeración rápida, hasta una temperatura de $2^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Este proceso tuvo una doble finalidad: i) detener la actividad microbiológica, que puede alterar el equilibrio nitrogenado ii) evitar la reducción de especies que sean afectadas por dicha actividad, como por ejemplo los sulfatos.

Las muestras filtradas y refrigeradas se acidificaron con ácido nítrico ultrapuro al 1% (v/v), para evitar la precipitación de los metales a analizar.

Los parámetros analíticos fueron realizados de acuerdo con la APHA-AWWA-WPCF (30): La conductividad eléctrica, se determinó a través de un conductímetro con célula de grafito. El pH mediante métodos electrométricos. Tanto las medidas de conductividad eléctrica, como las de pH se realizaron inmediatamente después de la extracción y en contacto con el aire. El color fue valorado por el método standard platino-cobalto. La turbidez por el método nefelométrico. Calcio y Magnesio por espectroscopía de absorción atómica. Sodio y Potasio por espectrometría de emisión de llama. Sílice por el método molibdosilicato. Cloruros por el método argen-

tométrico. Nitrógeno amoniacal por el método de fenato. Nitrógeno y nitratos por el método de reducción de cadmio. Ortofosfatos por el método del ácido ascórbico y Sulfatos por el método turbidimétrico

Ensayos de contaminación y Determinación analítica

Una vez caracterizada la solución se procedió a los ensayos de contaminación, siguiendo el mismo procedimiento (13), (14), para lo cual se utilizó una solución de metales pesados a igual concentración ($350\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Los metales fueron aplicados en forma de CdCl_2 , $\text{CrCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ y $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ diluidas en agua desionizada Milli-Q.

La determinación de los metales pesados: cadmio, cobre, cromo, níquel, plomo y zinc se realizó, tanto en los diferentes suelos estudiados, como en las soluciones acuosas efluentes desplazadas de las columnas, en todos los casos, antes y después del proceso de contaminación anteriormente especificado.

En las muestras de suelos se realizó el tratamiento siguiente: se sometieron a un proceso de digestión con ácido nítrico, ácido fluorhídrico, y ácido perclórico en un reactor a presión. Se evaporaron tres veces para eliminar el ácido fluorhídrico, que ataca las partes de cuarzo del equipo instrumental utilizado (antorcha, nebulizador), y el producto se recogió en ácido nítrico al 5% en 50 ml de volumen final. El peso de muestra digerido fue de 0,25 g. Como se llevó a un volumen de 50 ml, la concentración final de sólidos será del 0,5 %.

Se optó por utilizar como técnicas analíticas más adecuadas la espectrometría de masas con fuente de ionización de plasma ICP-MS y la espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo ICP-AES, en función de las concentraciones previstas. Ambas técnicas permiten el análisis multielemental simultáneo, se obtienen unos límites de detección bajos, además de disponer de un intervalo de linealidad muy amplio, entre otras ventajas.

La instrumentación utilizada fue un espectrómetro de masas ICP-MS modelo Ultramass (Varian) y un espectrómetro ICP-AES modelo Optima 3300 DV (Perkin Elmer)

Se realizó la selección de masas analíticas para el ICP-MS así como de líneas analíticas en el caso de ICP-AES.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización de las muestras de suelo del sistema experimental

Las Tablas 4 y 5 muestran los resultados obtenidos en la determinación de las propiedades físicas y químicas de las muestras de suelo empaquetadas en el sistema experimental de columnas, así como las condiciones experimentales. Las cinco primeras columnas corresponden a horizontes superficiales. Todas las muestras presentan altos contenidos en carbono orgánico, con rangos entre $36,4 \text{ g kg}^{-1}$, en la columna número 2, y $195,9 \text{ g kg}^{-1}$ en la columna número 1. Las cinco siguientes columnas corresponden a muestras de los horizontes subyacentes con menor contenido en carbono orgánico (de $4,5 \text{ g kg}^{-1}$ en la columna 10 a $20,6 \text{ g kg}^{-1}$ en la columna 6). El nitrógeno total varía de $0,6$ a $7,3 \text{ g kg}^{-1}$, con una evolución similar al contenido en carbono orgánico, lo que sugiere que las formas orgánicas de N son predominantes en estas muestras.

Las texturas son gruesas, tipo arenosa-franca y franco-arenosa en los horizontes superficiales y arenosas en los horizontes de transición. Presentan las muestras unos pH_s ligeramente básicos ($7,44$ - $8,03$), con valores relativamente uniformes, sin que se pueda apreciar diferencias destacables, ni por la profundidad, ni por los contenidos en carbonatos, ya que estos son, así mismo, moderadamente bajos ($5,89$ - $12,32 \%$) y muy semejantes entre sí. No existe en las muestras de suelos evidencia de carbonato cálcico secundario.

Las características químicas de las muestras seleccionadas, reflejan la influencia de la naturaleza del material de procedencia, así como, el clima semiárido de la zona de estudio, factores que condicionan un lavado de bases poco efectivo. Sin embargo, los valores de conductividad eléctrica son muy bajos, poniendo de manifiesto la ausencia de sales solubles en los horizontes superficiales. Los valores de la capacidad de intercambio catiónico son de moderados a elevados ($6,10$ - $36,40 \text{ cmol kg}^{-1}$) dependiendo de la concentración de materia orgánica presente. Los cationes dominantes en el

complejo de cambio son los alcalinotérreos, con predominio del Ca^{2+} sobre el Mg^{2+} , y entre ambos suponen más del 95% del total de bases. Los bajos contenidos en Na^+ y K^+ cambiables reflejan la naturaleza mineralógica de los suelos, así como, el bajo grado de alteración de los materiales originales.

TABLA 4. Propiedades físicas seleccionadas de las muestras de suelo del sistema experimental de columnas y condiciones experimentales usadas.

Muestra	Horz.	Prof.	pH	C.E. ^a	Textura ^b	Densidad aparente	Densidad real	Capacidad de campo	P.S. ^c
		cm	H.O	ΦScm^{-1}		Mg m^{-3}		gkg^{-1}	g
1	Ap	0-5	7,44	471	AF	1,09	2,41	605,0	1000
2	Ap	10-20	7,71	282	AF	1,32	2,66	545,2	1300
3	Ap	5-15	7,84	128	FA	1,05	2,33	584,0	1000
4	Ap	15-25	7,72	145	FA	1,15	2,40	350,2	1100
5	Ap	0-5	7,77	341	AF	1,04	2,56	550,3	1100
6	AC	30-40	7,53	710	A	1,23	2,50	320,1	1675
7	AC	30-40	7,66	652	AF	1,40	2,51	585,8	1100
8	AC	20-30	7,44	752	A	1,29	2,53	585,8	1100
9	AC	30-40	7,80	300	A	1,23	2,62	520,2	1350
10	C	20-30	8,03	100	A	1,35	2,65	510,3	1400

^a C.E. = Conductividad eléctrica

^b FA = Franco arenosa; AF = Arenosa Franca; A = Arenosa

^c P.S. = Peso de las muestras de suelo en columnas.



TABLA 5. Propiedades químicas seleccionadas de las muestras de suelo del sistema experimental de columnas.

Muestra	Horz	Prof. cm	C. orgánico g kg ⁻¹	N Total	CaCO ₃ Equivalen. %	CC ^a	Bases de cambio			
							Ca ²⁺	Mg ²⁺	Na ⁺	K ⁺
							cmol kg ⁻¹			
1	Ap	0-5	195,9	6,2	10,71	26,10	13,19	3,08	0,28	0,09
2	Ap	10-20	36,4	2,2	9,11	6,10	13,75	0,50	0,27	0,01
3	Ap	5-15	161,4	7,3	12,32	36,40	25,82	8,25	0,96	0,11
4	Ap	15-25	62,1	5,8	9,11	31,10	24,82	7,12	0,85	0,06
5	Ap	0-5	84,3	5,6	7,32	10,10	19,14	1,09	0,13	0,04
6	AC	30-40	20,6	1,2	11,07	22,10	27,49	2,18	0,90	0,01
7	AC	30-40	5,7	0,6	11,96	18,40	19,98	6,72	1,58	0,02
8	AC	20-30	18,3	1,1	10,89	19,10	18,97	3,62	1,14	0,01
9	AC	30-40	14,5	1,2	8,04	12,30	13,86	1,09	0,20	0,04
10	C	20-30	4,5	0,9	5,89	12,60	23,43	0,47	0,10	0,04

^aCC = Capacidad de cambio catiónico.

Características de la solución del suelo

Las características físicas y la composición química de los lixiviados obtenidos por desplazamiento con agua desionizada se muestran en la Tabla 6.

Los valores de pH fueron similares en todas las soluciones efluentes, sin apreciables diferencias entre las muestras correspondientes a horizontes superficiales y las correspondientes a horizontes inferiores. El incremento observado en los valores de pH en comparación con los valores obtenidos en las suspensiones suelo:agua abiertas al aire, se atribuyeron al contenido en CO_2 producto de la intensa respiración microbiana que se produce en el interior de las columnas (5), (26),(31) Los valores obtenidos en la determinación del color y la turbidez están directamente relacionadas con la presencia de carbonato cálcico en suspensión y, con la presencia de coloides húmicos, al proceder los lixiviados de horizontes organominerales y como consecuencia del tiempo de reacción. La conductividad eléctrica de los lixiviados es muy elevada comparada con la obtenida en suspensión suelo: agua, lo cual se explica por extraerse agua retenida a capacidad de campo durante el tiempo de experimentación.

El estudio de los cationes solubles muestra que el Ca^{2+} fue el catión mayoritario en todas las soluciones efluentes, seguida, en general, por Mg^{2+} , Na^+ y K^+ . La baja concentración de K^+ se debe, por un lado, a la retención preferente de este elemento por el complejo de cambio, y por otro, a la naturaleza mineralógica de los suelos estudiados, pobres en silicatos laminares y feldspatos. Los altos valores conseguidos para el $\text{NH}_3\text{-N}$, son el resultado de las condiciones de experimentación a las que se sometió el sistema experimental de columnas, temperatura cálida (25°C) y 168 horas como tiempo de reacción. Estas condiciones intensificaron la actividad biológica y por tanto la descomposición de la materia orgánica.

El cloruro, fue el anión soluble dominante en la mayor parte de las muestras estudiadas, seguido de sulfato, fosfato y nitrato. A pesar de tratarse de medios ricos en calcita, el alto contenido de ión fosfato, superior a 1mg L^{-1} , se debe a la notable presencia, en la solución del suelo, de iones magnesio y silicio, los cuales inducen la desorción del P adsorbido en el complejo de cambio (32).

TABLA 6. Características físicas y químicas de la solución del suelo obtenida por desplazamiento en columnas.

Colum.	pH	C.E.	Turbid.	Color	Sílice	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺	NO ₃ ⁻	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻	Fosfatos
	H ₂ O	⊙S/cm	NFT	mgPt/L	mg/L									
1	8,08	3890	524,0	2570	67,01	192,50	146,30	58,20	9,31	322,50	2,60	33,75	19,20	13,01
2	8,14	2240	84,40	390	25,03	160,50	60,80	71,31	0,92	192,75	0,10	75,05	70,01	3,70
3	8,17	1873	355,10	1470	24,01	114,10	80,30	50,52	9,80	375,01	0,30	30,03	28,08	6,30
4	8,20	2960	317,20	1410	59,02	150,80	125,30	104,01	9,43	75,10	0,80	87,02	7,03	3,03
5	7,99	3750	897,10	4320	60,03	177,40	120,30	30,22	7,82	11,25	3,60	45,01	25,04	17,90
6	8,02	1052	54,80	229	20,04	108,80	28,01	33,83	0,43	57,02	2,30	31,50	30,03	2,03
7	8,30	2190	225,10	1090	39,02	132,20	77,52	65,81	8,15	262,50	0,50	22,50	38,07	2,60
8	7,98	3120	92,20	356	33,04	180,01	87,05	75,05	0,60	165,02	0,20	36,06	75,05	4,04
9	8,06	1764	91,20	453	16,40	135,02	46,50	63,44	3,51	165,00	0,40	41,25	5,01	0,40
10	8,10	665	31,70	144	26,06	111,10	13,55	26,30	1,42	132,11	2,10	22,50	6,06	1,60



Pese a la muy lenta cinética de disolución de los minerales silicatados, observamos que en las muestras analizadas la concentración de sílice soluble se sitúa en el rango 16-60 mg SiO₂ L⁻¹, lo que indica un proceso activo de alteración. No obstante, el alto grado de mineralización que presentan las soluciones efluentes de las columnas, pone de manifiesto que en los suelos seleccionados, de naturaleza arenosa caliza, la evolución química de la solución del suelo está controlada, principalmente, por la disolución de minerales carbonatados.

Distribución de metales pesados en los suelos naturales

La alteración mineral de las rocas es una de las principales vías de aporte de metales pesados a los diferentes ecosistemas, y por ello, generalmente puede predecirse que concentraciones de iones metálicos existirán en los suelos en función de la abundancia de estos elementos en el material original. El contenido litogénico de metales pesados suele permanecer en concentraciones consideradas no tóxicas, sin embargo las transformaciones que estos elementos sufren durante la edafogénesis pueden afectar tanto a su especiación química, como a su biodisponibilidad (14).

Su distribución y concentración varían de acuerdo con el predominio de los distintos factores que afectan al desarrollo del suelo. Las propiedades químicas y físicas de los suelos, condiciones redox, pH, contenido en agua, junto a la adición y/o pérdida de materiales (sales, carbonatos, arcillas y materia orgánica), son parámetros que inciden sobre la velocidad de transformación de metales en los suelos y por tanto, los cambios absolutos y relativos en los contenidos de metales pesados a lo largo del perfil del suelo (33).

Con objeto de determinar qué concentración de cada metal, presentaban los suelos, en ausencia de cualquier aporte específico derivado de la actividad humana, se realizó un estudio del fondo geoquímico que presentaban las distintas muestras (Tabla 7).

En ninguna de las muestras analizadas, todas ellas con valores de pH superiores a 7, los contenidos totales de cadmio, cromo, cobre, níquel, plo-

mo y cinc, alcanzan los valores límites recogidos en el Real Decreto 1310/1990 para suelos a los que van a aplicarse lodos de depuración.

TABLA 7. Contenidos totales de los metales estudiados en los suelos naturales.

Columna	Horz.	Prf. cm	Cd	Cr	Cu	Ni	Pb	Zn
1	Ap	0-5	0,34	44,20	15,40	20,61	33,90	97,21
2	Ap	10-20	0,19	49,41	13,82	23,80	41,42	232,0
3	Ap	5-15	0,46	54,80	15,90	21,91	30,82	57,51
4	Ap	15-25	0,31	54,82	15,72	22,01	29,21	57,90
5	Ap	0-5	0,57	24,31	9,85	11,21	22,62	54,81
7	AC	30-40	0,51	54,45	14,60	21,90	31,90	69,01
8	AC	20-30	0,59	69,01	22,81	32,83	86,70	427,1
9	AC	30-40	0,76	45,92	12,42	19,71	26,92	55,55
10	C	20-30	0,80	53,91	17,01	21,70	24,01	59,73

Adsorción de metales pesados

La biodisponibilidad de metales pesados para las plantas y su influencia en la contaminación potencial de aguas subterráneas, es consecuencia de los procesos de adsorción y desorción que se realizan en el sistema suelo (34). Como consecuencia, la retención final de metales en los suelos se evalúa por la diferencia entre la adsorción y/o retención: en posiciones de cambio, en posiciones específicas y no específicas, en reacciones de precipitación y la desorción: metal no adsorbido específicamente o metal adsorbido con menor fuerza de enlace. (35).

Con respecto a determinar el tiempo mínimo necesario para que se alcance el equilibrio entre el metal adsorbido y el de la solución del suelo, se realizaron estudios previos de adsorción mediante experimentos en "batch", observándose que cuatro horas era tiempo suficiente (Figura 3).

Sin embargo, basándonos en estos estudios y de acuerdo con la gran mayoría de investigadores, se estableció 24 horas como tiempo necesario para alcanzar el equilibrio en las condiciones de experimentación.

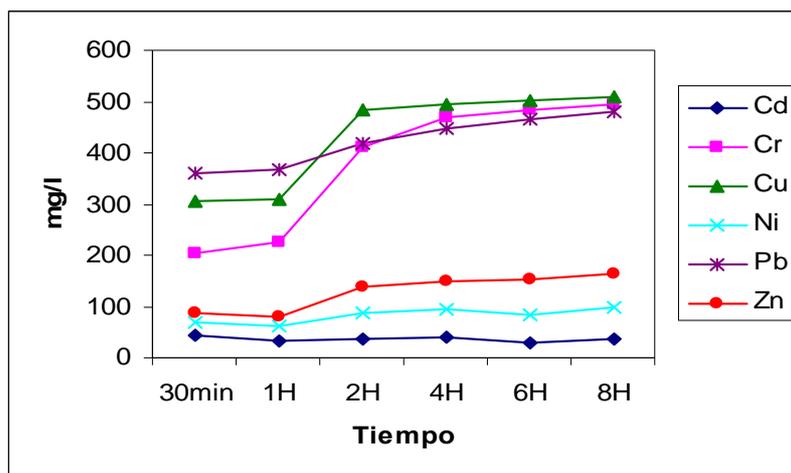


Figura 3. Equilibrio de adsorción de los contaminantes.

La movilidad de los diferentes contaminantes estudiados queda reflejada en la Figura 4. Los metales pesados solubles en agua y añadidos en el sistema experimental de columnas, fueron rápidamente retenidos, con porcentajes de adsorción superiores al 90% en todos los casos. De acuerdo con McBride (36), este hecho, corrobora que en medios ricos en CaCO_3 , además de producirse mecanismos de adsorción, se promueve la nucleación heterogénea de carbonatos de metales pesados, previniendo por ello la contaminación de la solución del suelo y su posible toxicidad.

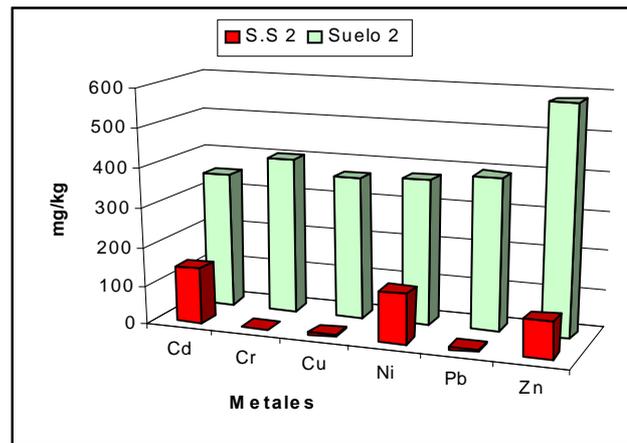
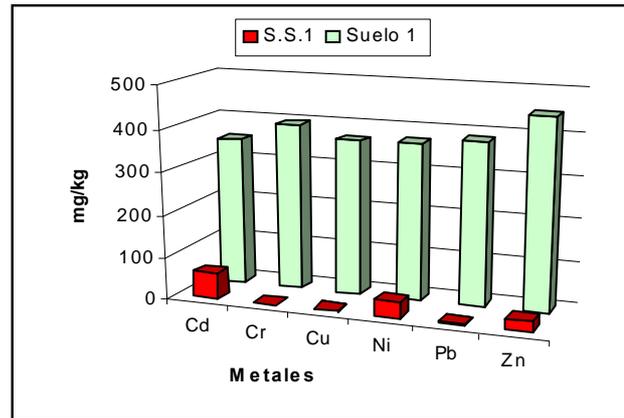


Figura 4. Relación de los metales pesados retenidos en el suelo frente a los lixiviados (S.S.).

Aunque es difícil discernir cual de los mecanismos son responsables de la adsorción-desorción de metales en suelos (37),(38), a la vista de los resultados obtenidos podría proponerse que en las primeras etapas el mecanismo principal de lixiviación fue la eliminación de los metales retenidos con menor fuerza de enlace y que no llegaron a sufrir un proceso lento de precipitación. A partir de este umbral, los contenidos extraídos disminuirán paulatinamente.

A pesar de los bajos porcentajes de lixiviación de todos los metales, se comprueba que existían comportamientos diferentes en los procesos de lavado de cada uno de ellos. Se puede observar que Cr, Cu y Pb fueron los cationes mas fuertemente retenidos a igualdad de contaminación, bajo formas no cambiables, probablemente mediante adsorciones específicas, lo que nos hace considerar que la adsorción de estos metales por los componentes del suelo, a la concentración utilizada, es irreversible o débilmente reversible en las condiciones ambientales actuales.

Por el contrario, los contenidos lixiviados de cadmio fueron mayores en todos los extractos analizados, llegando a alcanzar valores medios próximos al 4% para una concentración inicial de cadmio de 350mg.kg^{-1} , a pesar de tratarse de suelos con valores de $\text{pH} > 7.4$ y moderados contenidos de carbonato. La menor adsorción de este elemento se debe probablemente a que no estableció, con respecto a los demás metales seleccionados, interacciones de alta fuerza de enlace con el absorbente. Según Madrid et al. (39), el Cd sorbido por los suelos carbonatados, no parece ocurrir a través de intercambio con Ca o Mg, por lo que creen improbable la formación de carbonato de cadmio. Esta reversibilidad, pone de manifiesto la mayor vulnerabilidad de los suelos estudiados ante un episodio contaminante de Cd.

Como resultado del conjunto de interacciones entre los metales pesados y los distintos constituyentes del suelo, se aprecia una secuencia de biodisponibilidad en el siguiente orden creciente:



Esta secuencia de disponibilidad nos permitió reconocer tres comportamientos diferentes, Cr, Cu, Pb quedan muy retenidos por la matriz del suelo, presentando muy baja disponibilidad; Ni y Cd tuvieron una baja adsorción y una elevada disponibilidad; y el Zn tuvo un comportamiento intermedio. Es de destacar, que el metal considerado potencialmente más tóxico, presentó la mayor tasa de lavado, lo que supone, que a pesar de que los suelos de naturaleza carbonatada constituyen una barrera natural frente a la contaminación, incluso en casos en los que el metal no tenga preferencia energética por las posiciones superficiales de Ca^{2+} (35), la contaminación por cadmio supone un grave riesgo en los ecosistemas acuáticos y terrestres.

CONCLUSIONES

La solución del suelo obtenida por desplazamiento en columna representa una mejor aproximación a las condiciones naturales. Muestra una relación significativa entre su composición química y las proporciones de arcilla, carbono orgánico, nitrógeno total y bases de cambio.

La proporción en la solución del suelo de los metales añadidos es muy baja, debido a los procesos de adsorción y a la presencia de carbonatos que provocan la nucleación heterogénea de los contaminantes.

El resultado de las interacciones entre los metales y los constituyentes del suelo, después de cuatro episodios de lluvia, determina la secuencia de biodisponibilidad siguiente: $\text{Cr} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{Zn} > \text{Ni} > \text{Cd}$.

El metal más tóxico, tanto por su naturaleza como por presentar la mayor tasa de lavado, es el Cd. Por tanto, la determinación de este elemento en la solución del suelo, obtenida por la metodología propuesta, representa un índice esencial para evaluar la contaminación de origen industrial.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ADAMS, F. (1974) Soil solution. In *The Plant Root and its Environment*; E.W. Carson, Ed.; University Press of Virginia: Charlottesville, 441-481.
- (2) KIM, H. (1982) *Principles of Soil Chemistry*. University of Georgia College of Agriculture. Athens. Georgia. Marcell Dekker, Inc. New York.
- (3) SPOSITO, G. (1989) *The Chemistry of soils*. Oxford University Press New York

- (4) CALVO ANTA, R. (1997) El conocimiento del suelo como principio básico de la gestión de suelos contaminados". Ponencias del 50 aniversario de la Sociedad Española de la Ciencia del Suelo. 211:239. Madrid
- (5) STUMN, W. AND MORGAN, J.J. (1986) *Aquatic Chemistry*. 20 Ed. Wiley. New York.
- (6) SUÁREZ, D.L. (1987) *Soil Sci. Soc. Am. J.*
- (7) RICHARDS, L.A. (1941) *Soil Sci.* 51: 378-386.
- (8) REITEMEIER, R.F. AND RICHARDS, L.A. (1944) *Soil Sci.* 57: 119-135.
- (9) RAMMAN, E.; MARZ, S. AND BAUER, H. (1916) *Journal Chem. Soc.* 112
- (10) LIPMAN, C.B. (1918) *Agr. Sci.* 3: 131-134.
- (11) CÁMERON, F.K. (1911) *The soil solution: the nutrient medium for plant growth* Easton, PA: Chemical Publishing.
- (12) DAVIES, B. (1963) *Nature* 198: 216-217.
- (13) MUBARAK, A. (1976) *Soil. Sci. Soc. Am. J.* (40): 329-341
- (14) WOLT, D.J. (1994) *Soil Solution Chemistry. Applications to Environmental Science and Agriculture*; John Wiley & Sons, Eds.; Inc.: New York, 1994; 415 pp.
- (15) ADAMS, F.; BURMESTER, C.; HUE, N. AND LONG, F. (1980) *Soil Sci. Am. J.* 44: 733-735.
- (16) HOODA, P.S., ALLOWAY, B.J. (1998) *Geoderma*, 84, 121-134.
- (17) ITGE. (1995) Mapa Geológico de España, Scale 1:50.000. n° 525, Algete, Segunda serie, 1th ed; Instituto Tecnológico Geominero de España: Madrid.
- (18) OCHOA RUIZ DE ZUAZO, (1977) G. Geología, In El Encín. Suelo y Clima, Monografía 17; Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias. Ministerio de Agricultura: Madrid; 55-52.
- (19) LANDON, J.R. (1984) *Tropical Soil Manual*, Booker Agriculture; International Limited: London.
- (20) RIVAS MARTÍNEZ, S. (1994) *Folia Botánica Matritensis* 13:1-25.
- (21) RIVAS MARTÍNEZ, S. (1987) Memoria del Mapa de Vegetación de España. ICONA, Madrid, Spain, 268 p.p.
- (22) MORENO, L.; GONZÁLEZ, C.; LAFUENTE, A. (1995) Boletín Geológico Minero de España, 106, 149-160.
- (23) FAO, ISRIC AND ISSS. (1998) World reference base for soil resources. FAO, ed.; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome.
- (24) KÖHNKE, H. (1968) *Soil Physics*, McGraw-Hill, Ed.: New York; 224 pp
- (25) ROOSE, E. (1981) *Dynamique actuelle des sols ferralitiques et ferrugineux tropicaux d'Afrique Occidentale. Etude expérimentale des transferts hydrologiques et biologiques des matières sous végétation naturelles ou cultivées*, ORSTOM: Paris.
- (26) RHOADES, J.D.; OSTER, J.D. (1986) Solute content. *Methods of soil analysis*, 2d Ed.; A. Klute, Ed.; American Society of Agronomy. Madison: Wisconsin; 985-1006.
- (27) ZABOWISKI, D.; UGOLINI, F. (1994) *Soil. Sci. Am. J.* 54, 1130-1135.
- (28) WALKLEY, A.; BLACK, A. (1974) *Soil Science*, 62, 251-254.

- (29) SOIL SURVEY STAFF. (1984) Procedures for collecting soil samples and methods of analysis for soil survey, USDA–SCS Soil Surv. Invest Rep. no. 1; US Govt. Printing Office: Washington, DC.
- (30) APHA, AWWA, WPCF. (1995) Standard Methods for the examination of Water and Wastewater, 19th Ed.; American Public Health Association, Eds.: Washinton, DC.
- (31) RUFYKIRI, G. DUFEY, J.E.; HENNEBERT, P.A. (1999) Soil Use and Management, 15, 208-212.
- (32) SHARIATMADARI, H.; MERMUT, A.R. (1999) *Soil Science Society American Journal*, 63, 1167-1173.
- (33) PALUMBO, B., M. ANGLONE, A. BELLANCA, C. DAZZI, S. HAUSER, R. NERI, J. WILSON. (2000) *Geoderma*, 95:247-266.
- (34) SWIFT, R.S. Y MCLAREN, R. (1991) Micronutrient sorption by soil and soil colloids 275-292. Kluwer Academic Publ., Dordrecht, The Neatherlands.
- (35) MCBRIDE, M.B. (1989) *Adv. Soil Sci.*, 10:1-56.
- (36) MCBRIDE, M.B. (2000) Chemisorption and precipitation reactions. In: Handbook of Soil Science; Malcolm E. Sumner, Ed; CRC Press: New York; B-265.
- (37) RAGHUPATHI, H.B. Y VASUKUI, N. (1993) *J. of the Ind. Soc. Soil Sci.* 41(1):70-74.
- (38) SING, B. SEKHON (1993) *Geoderma*. 120:271-279.
- (39) MADRID, L. Y DÍAZ-BARRIENTOS, E (1992) *J. Soil Sci.* 43:709-721.

Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento*

MARÍA CASCALES ANGOSTO

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Señor Presidente, Señoras y Señores Académicos, Señoras y Señores

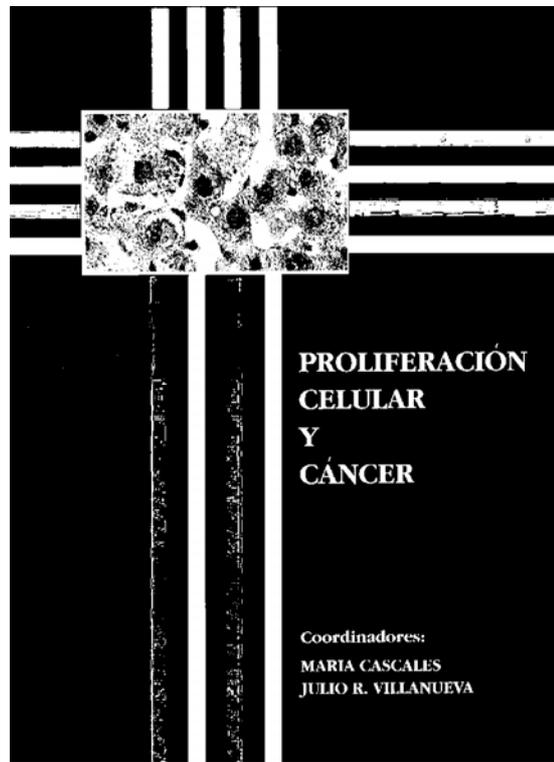
Me cabe hoy el honor de ser la introductora en la Presentación de la Monografía nº 12 de la Real Academia Nacional de Farmacia, que se ha realizado con la colaboración del Instituto de España. Esta es la cuarta vez que he aceptado la responsabilidad y el esfuerzo de coordinar una Monografía, en este caso en colaboración con José Antonio Cabezas y Pedro García Barreno.

La historia de las Monografías en nuestra Real Academia se remonta al año 1993. Fue entonces cuando se decidió incluir esta tarea entre las actividades académicas, con el objeto de difundir temas de actualidad relacionados con las Ciencias Farmacéuticas. Han pasado ya diez años y hoy se presenta la Monografía número 12: **BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO**

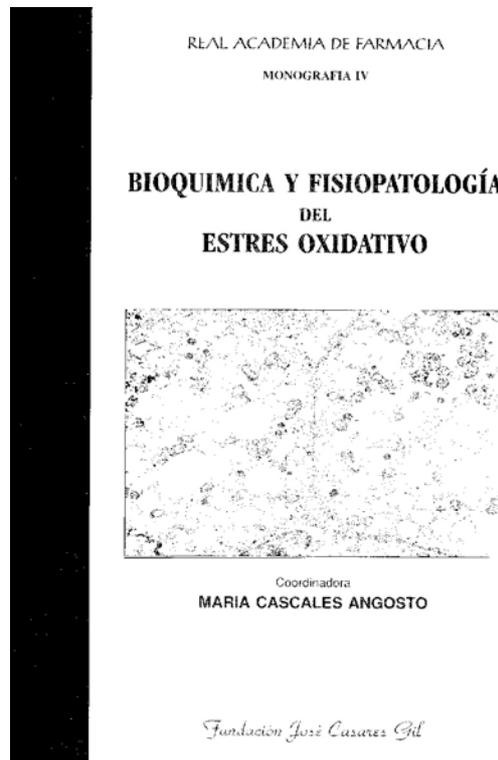
La primera vez que la Academia me encomendó una monografía fue **Proliferación Celular y Cáncer**, que coordiné con Julio Rodríguez Villanueva, quién consiguió financiación de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, de la que era él entonces Vicepresidente. El prólogo, muy documentado, fue realizado por él mismo y en Noviembre de 1994 se presentó solemnemente en este Salón. Por orden de intervención se citan a continuación los autores:

* Conferencia impartida en la Real Academia Nacional de Farmacia el 3 de junio de 2003, con motivo de la presentación de la Monografía número XII, titulada “Bioquímica y Fisiopatología del Envejecimiento”

1. **Sergio Moreno**, Bases Moleculares del Ciclo Celular
2. **Dionisio Martín Zanca**, Factores de crecimiento, receptores y oncogenes
3. **Lisardo Bosca Gomar**, Transducción de señales y mensajeros intracelulares
4. **Jorge Martín Pérez**, proteína quinasas: productos de oncogenes en el citoplasma
5. **Pilar Santisteban**, Mecanismos reguladores de la transcripción
6. **Manuel Benito**, Genes supresores
7. **Vicente Notario, Juan A Velasco y Matias A Avila**, Iniciación, promoción y progresión tumoral
8. **Ramón Mangues y Angel Pellicer**, Activación de oncogenes ras en carcinogenesis experimental
9. **Pedro A Lazo**, Mutagénesis de inserción por retrovirus
10. **María Cascales**, Regeneración hepática post-necrótica y hepatocarcinogénesis
11. **Pilar Pérez**, Inmunidad y cáncer
12. **Rogelio González Sarmiento e Isodoro Sánchez García**, Activación génica secundaria a traslocaciones cromosómicas.



En 1997 dirigí otra Monografía, sobre **Bioquímica y Fisiopatología del Estrés Oxidativo** cuya publicación fue financiada por la Fundación Casares Gil, y he de agradecer a **Eduardo Rodríguez Rovira** que seleccionara este tema como interesante. En esta Monografía intervinieron dos bioquímicos extranjeros, **Sten Orrenius** y **Salvador Moncada** en el capítulo referente al óxido nítrico y fue prologada por **Don Angel Santos Ruiz**.



Por orden de intervención en el volumen, se citan a continuación los autores y el tema:

1. Angel Santos Ruiz. Introducción
2. JV Castell y MJGómez-Lechón. Fármacos y Hepatotoxicidad: Mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos
3. C García Ruiz, A Morales, A Colell, M Miranda, M Marí, E Ardite y JC Fernández Checa. Sistemas de transporte del glutatión a través de la membrana plasmática y mitocondrial
4. J Viña, J Sastre, FV Pallardo. Glutatión, antioxidantes y envejecimiento
5. Hepatotoxicidad y senescencia, N Sanz y M Cascales
6. **MR Oliva, P Muñoz, V Vallas, A Iradi, E Drehmer, MD Catalá, C Cañete-Nicolás y GT Sáez.** Radicales libres y modificación oxidativa del DNA. Implicaciones en la carcinogénesis experimental y humana

7. **C Díez-Fernández y M Cascales.** Proteínas del estrés y hepatotoxicidad
8. AFG Slater y Sten Orrenius, Redox regulation of apoptotic cell death
9. **JE O'Connor, A Alvarez Barrientos, V Ccorrochano y RC Callaghan.** Estrés oxidativo y homeostasis del calcio
10. **J Marín y S Moncada.** Óxido nítrico y enfermedades vasculares
11. **M Cascales, MA Santos-Ruiz, EM Robles-Chillida y C Cascales.** Estrés oxidativo inducido por intoxicación etílica en hígado
12. **M Cascales, A Zaragoza, C Díez-Fernández y L Fernández-Simón.** Metabolismo oxidativo de la cocaína en hígado
13. **N Sanz, D Andrés y M Cascales.** Hepatotoxicidad de la ciclosporina en hígado
14. **JM Montero Vazquez.** La enfermedad inflamatoria intestinal.
15. **A Alvarez Barrientos, RC Callaghan y JE O'Connor Blasco.** Análisis del estrés oxidativo por citometría de flujo.
16. **RC Callaghan, JE O'Connor Blasco.** Microscopía confocal y estrés oxidativo en células

En 2000, a instancias de *Francisco Chavaría Crespo*, director de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, propuse a la Academia hacer una nueva versión de **PROLIFERACIÓN CELULAR Y CÁNCER**, que sería financiada por dicha Fundación. Dicha Monografía se presentó en Noviembre de 2001 y para diferenciarla de la anterior se tituló **PROLIFERACIÓN CELULAR Y CÁNCER 2000**. Fue prologada por el recordado *Angel Martín Municio*, entonces Vicepresidente de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer.

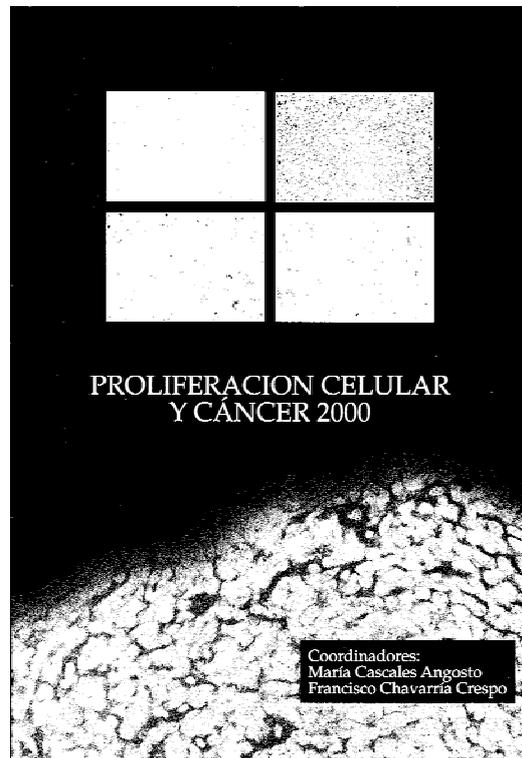
Se citan a continuación los participantes y el tema, siguiendo el orden de aparición en el libro:

José Antonio Cabezas. Introducción

Angel Martín Municio. Prólogo

1. **Federico Mayor Menéndez.** Sistemas de transducción de Señales y Cáncer
2. **Carlos López Otín,** Invasión tumoral y metástasis
3. **Cristóbal Mezquita Pla.** Antiangiogénesis
4. **Isidro Sánchez García.** Anomalías cromosómicas, modelos animales y cáncer.
5. **Margarita Lorenzo.** Apoptosis. Bases genéticas y orientación terapéutica

6. **Pedro garcía Barreno.** Maquinaria de reparación del DNA
7. **María Antonia Blasco.** Telomerasa, telómeros: Cáncer y envejecimiento
8. **Domingo Espinós Pérez.** Inflamación y cáncer
9. **Pilar Pérez.** Inmunología del Cáncer. Vacunas terapéuticas
10. **María Cascales Angosto.** Mecanismos moleculares de la multiresistencia
11. **Antonio llombart Bosch.** Bases estructurales de las neoplasias: Fundamentos morfológicos de la transformación maligna
12. **Manuel Benito de las Heras.** Factores pronóstico y marcadores tumorales
13. **Hugo Caldera Davidson.** Macrometástasis. Ganglio cantinela
14. **Alfredo Matilla Vicente.** Progresión y heterogeneidad del crecimiento neoplásico
15. **Santiago Ramón y Cajal.** Perspectivas en terapia génica del cáncer
16. **Eduardo Díaz Rubio.** La oncología del siglo XXI



Hoy tengo la satisfacción de se presentar ante ustedes **BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO**. En esta, la duodécima de la colección, hay que destacar que el Instituto de España ha colaborado financiando la totalidad de los gastos de publicación, gracias a la intervención de *Pedro García Barreno*, Académico de Número de la Real Academia de Ciencias y Secretario General del Instituto de España.

Instituto de España
Real Academia Nacional de Farmacia

BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Coordinadores:
María Cascales Angosto
José A. Cabezas Fernández del Campo
Pedro García Barreno



2003



El libro consta de catorce capítulos, y el prólogo ha sido magistralmente realizado por *Juan Manuel Reol Tejada*, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia y Presidente de la misma, de cuyo prólogo voy a seleccionar las primeras palabras:

EN LOS UMBRALES DEL SIGLO XXI NO SE PUEDE MANTENER QUE LA VEJEZ SEA UNA ENFERMEDAD. EL ENVEJECIMIENTO ES UN PROCESO FISIOLÓGICO, GENÉTICAMENTE CONTROLADO, QUE ACOMPAÑA A LOS SERES VIVOS DESDE EL MOMENTO DEL NACIMIENTO.

EL ENVEJECIMIENTO SE DEFINE COMO LA SERIE DE MODIFICACIONES MORFOLÓGICAS, PSICOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS Y FUNCIONALES QUE ORIGINA EL PASO DEL TIEMPO EN LOS SERES VIVOS. ES UNIVERSAL (ALCANZA A TODOS LOS SERES VIVOS) Y PROGRESIVA (COMIENZA EN EL NACIMIENTO Y TERMINA CON LA MUERTE) ...

Los autores y los temas que han desarrollado, por orden de aparición en el texto, son los siguientes:

1. **José Antonio Cabezas Fernández del Campo**, catedrático de Bioquímica de la Universidad de Salamanca y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia ha desarrollado el primer capítulo: ALGUNAS INTERPRETACIONES HISTÓRICAS ACERCA DE LA VEJEZ Y EL ENVEJECIMIENTO.
2. **Manuel Domínguez Carmona**, catedrático de la Universidad Complutense y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien en colaboración con Lorenzo Domínguez de la Calle, su hijo, han sido los autores del segundo capítulo: DEMOGRAFÍA Y SOCIOLOGÍA DE LA VEJEZ EN ESPAÑA.
3. **Manuel Román Benito de las Heras**, catedrático de Bioquímica de la Universidad Complutense y académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien ha desarrollado el tema sobre: SENESCENCIA REPLICATIVA Y TELOMERASA.
4. **Margarita Lorenzo Balado**, profesora Titular de la Universidad Complutense y académica correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, es la autora del capítulo cuarto de esta Monografía, con el tema: APOPTOSIS Y ENVEJECIMIENTO.
5. **Mónica de la Fuente del Rey**, catedrática de la Universidad Complutense, autora del capítulo quinto sobre: INMUNOSENESCENCIA.

6. El capítulo sexto ha sido desarrollado por la que les habla sobre: PATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS, MECANISMOS QUE REGULAN EL RECAMBIO ÓSEO.
7. **Juan Tamargo Menéndez**, catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien ha desarrollado el tema: ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE ANCIANO
8. **María Teresa Miras Portugal**, catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense y académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien ha desarrollado el octavo tema de esta Monografía: ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN EL ENVEJECIMIENTO.
9. **Albino García Sacristán** catedrático de Fisiología de la Universidad Complutense de Madrid y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia quien en colaboración con *Dolores Prieto Ocejo*, Profesora Titular de la Universidad Complutense ha desarrollado el tema noveno de esta Monografía: ÓXIDO NÍTRICO Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL.
10. **Albino García Sacristán** con *Sara Benedito Castellots*, profesora Titular de la UCM, ha realizado el tema décimo: INCONTINENCIA URINARIA E HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA.
11. *Evangelina Palacios Aláiz*, profesora Titular de la Universidad Complutense y académica correspondiente de La Real Academia Nacional de Farmacia, quien en colaboración con *María Jesús Miró*, *María Teresa Mendez* y *Carmen Carrizosa*, profesoras de la UCM, ha realizado el undécimo capítulo: DIETA Y ANTIOXIDANTES
12. **Angel Santos Ruiz**, catedrático de Bioquímica de la Universidad Complutense, académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia y presidente de Honor de nuestra Academia, quien ha realizado, magistralmente el duodécimo capítulo de esta obra: APORTE CALÓRICO, SENECTUD Y LONGEVIDAD.
13. *Alfonso Domínguez-Gil Hurlé*, catedrático de Farmacia Galénica de la Universidad de Salamanca y académico de número de la Real Academia

Nacional de Farmacia, ha realizado el capítulo decimotercero: MEDICAMENTOS EN LA SENECTUD

14. *Bernabé Sanz Pérez*, catedrático de Nutrición de la Universidad Complutense y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, que ha contribuido a esta Monografía con el tema: ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN EN LA ANCIANIDAD

El envejecimiento y su interés

El envejecimiento es hoy uno de los temas de mayor actualidad, que requiere cada vez más atención de científicos, sanitarios, sociólogos, etc., debido a que la población senescente va incrementándose de manera notable en nuestra sociedad.

En estos momentos, el desafío con el que se enfrenta la sociedad es mantener a las personas de edad con una elevada calidad de vida, lo cual ha de redundar, no solo en un beneficio para los propios individuos sino también para los núcleos de población a los que pertenecen. Es interesante recordar que es España el segundo País del Mundo en el que se registra una mayor expectativa de vida, sólo precedida por Japón.

La capacidad de supervivencia de un organismo es un potencial determinado genéticamente que le permite sobrevivir más allá de la madurez reproductora. Existen dos factores que mantienen la supervivencia: la capacidad metabólica y la respuesta al estrés. La expansión de la capacidad metabólica, que ocurre durante el desarrollo, da como resultado mayor generación de prooxidantes, la cual demanda la elaboración de una mayor respuesta al estrés oxidativo. El DNA mitocondrial es especialmente vulnerable a la lesión oxidativa y sufre oxidaciones y deleciones a medida que transcurre la edad. Los factores que afectan el envejecimiento son de naturaleza genética y epigenética y los factores limitantes de la supervivencia son, por un lado la capacidad metabólica y la eficiencia de la respuesta a situaciones de estrés, a las que me refería anteriormente, y por otro, el desajuste o el descontrol genético. Las situaciones de sobrecarga metabólica acentúan los procesos de desajuste genético, de manera que existe una relación recíproca entre los factores exógenos y ambientales y dicho desajus-

te. Una elevación en la respuesta al estrés en función de la edad, en ausencia de agresión que justifique dicho incremento, puede reflejar también un desajuste genético. Por ejemplo, una elevación, dependiente de la edad, en la producción de IL-6, puede ser la causa de una elevación crónica de la respuesta inflamatoria. Los fenómenos epigenéticos, unidos a la inestabilidad genética son la causa de la degeneración celular característica del envejecimiento.

En condiciones fisiológicas normales, el uso del oxígeno por las células de los organismos aerobios genera especies reactivas de oxígeno potencialmente agresivas. El estado crónico de estrés oxidativo existe en situaciones de desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. La evidencia que las lesiones oxidativas se acumulan a lo largo de la vida e influyen sobre el envejecimiento se basa en lo siguiente:

- La sobreexpresión de los sistemas enzimáticos antioxidantes retrasa la aparición de lesiones oxidativas y amplía la expectativa de vida;
- el ritmo de generación mitocondrial del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno se relaciona inversamente con la longevidad entre las diferentes especies;
- la restricción en el contenido calórico de la ingesta aminora el estrés oxidativo, retrasa las alteraciones debidas a la edad y amplía el período de vida.

El estudio de la *bioquímica y fisiopatología del envejecimiento* es todavía un campo emergente y como tal está lleno de controversias y contradicciones. La propia definición de envejecimiento es en sí misma controvertida: “un deterioro progresivo de las funciones biológicas que se observa después que el organismo ha superado su máxima competencia reproductora”. El declinar de las funciones biológicas, dependiente de la edad, implica interacciones complejas entre los muchos factores involucrados. Los programas genéticos, que se activan de manera secuencial como resultado de la acumulación de lesiones bioquímicas, parece que juegan el papel predominante. La expresión, programada en el tiempo, de ciertos genes con funciones reguladoras clave, puede determinar las dife-

rencias entre las especies, tanto en el ritmo del envejecimiento, como en la expectativa de vida de cada organismo.

Es importante considerar también que el envejecimiento no es una consecuencia inevitable de los procesos vitales por sí mismos, es más bien un fenómeno adquirido a lo largo de la evolución. Hasta los organismos más primitivos han desarrollado eficaces mecanismos encargados de reparar las lesiones que ocurren en cada momento de la vida. Los organismos multicelulares poseen además, la capacidad de eliminar una célula que se encuentra irreversiblemente lesionada, mediante la muerte celular programada (apoptosis). El elevado grado de eficacia de estos procesos reparadores o eliminadores de la lesión viene demostrado por el hecho de que en los organismos superiores el declinar de las funciones fisiológicas con la edad se encuentra retenido mientras no se sobrepasa el punto máximo de capacidad reproductora. Ha podido observarse la no existencia de lesiones durante periodos de tiempo prolongados. Ejemplos los tenemos en las abejas y hormigas, que después de un solo apareamiento, las células espermáticas viables y fértiles se mantienen intactas en la espermateca de la reina por el resto de su vida, que puede ser de 10 a 15 años (cien veces más que los otros individuos de la colmena o del hormiguero).

Sin embargo, debido a la gran demanda energética de los procesos correctores, el mantenimiento de las funciones biológicas intactas en organismos viejos requiere recursos biológicos considerables, los cuales pueden representar una gran carga para la supervivencia del grupo o de la especie. Esto ha debido forzar a la adquisición evolutiva del envejecimiento promoviendo el deterioro de las funciones biológicas programado, mediante la activación de ciertos genes de ese momento tiene que protegerse uno mismo.

Desde un punto de vista teórico, el programa genético de la edad puede operar de una manera gradual, por modificación de la estructura genética, o mediante cambios en el nivel y actividad de proteínas específicas reguladoras de genes o factores de transcripción. Durante el desarrollo se verifican de manera ordenada una serie de cambios secuenciales y progresivos en las proteínas transactivadoras, lo cual conduce a la diferenciación celular y a la organogénesis. Estos procesos continúan después del desarrollo para completar el montaje de las estructuras reproductoras durante la

madurez. Tales cambios cronológicos en la expresión génica se extienden más allá de la madurez para influir sobre las funciones fisiológicas durante toda la vida del organismo.

Queridos académicos, amigas y amigos,

2003 es un año emblemático en el que celebramos el cincuentenario del descubrimiento de la estructura de la doble hélice del DNA, esa entidad replicable que hace copias de sí mismo. La unidad fundamental de la selección natural no es el individuo, ni el grupo, sino el gen. Los individuos son simplemente vehículos de la información contenida en el DNA que tiene que replicarse. Una vez que el DNA se transmite y sobrevive, duplicado en los descendientes, la supervivencia o la muerte del individuo tiene poca importancia. Esto nos lleva a la teoría del soma desechable.

El envejecimiento y la muerte se encuentran programados en los genes, implicando así una clase de necesidad evolutiva de mortalidad individual. Cada adaptación evolutiva tiene un coste elevado, ya que el uso de genes para una actividad específica o función implica que los recursos (material, energía, tiempo, neguentropía) se han consumido y no pueden ser invertidos en otra función. En la práctica existe un intercambio y es imposible llevar al máximo simultáneamente dos funciones tales como supervivencia y reproducción.

Ante el interés que despierta el tema de la senectud, nuestra Real Academia ha tenido a bien introducir entre sus actividades la publicación de este libro. Es grande la satisfacción que se siente ante una obra como esta en la que ha colaborado con entusiasmo un grupo de expertos que hoy nos reunimos para presentar nuestro mutuo esfuerzo a la Real Academia y a la Sociedad a las que pertenecemos. Mi profundo agradecimiento a todos.

Si con este libro logramos que nuestra vejez, así como la de aquellos que nos rodean, sea más saludable y llevadera, habremos conseguido los objetivos que nos planteamos al realizar esta publicación. He dicho.

Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento: Genes Viejos^{*}

PEDRO GARCÍA BARRENO

Académico numerario – Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Secretario General – Instituto de España.

RESUMEN

“Diversas plumas han explicado lo que significa envejecer. Pero sólo ahora podemos iniciar la conversación sobre la biología del envejecimiento. Porqué y cómo envejecemos. Los investigadores se han planteado estas cuestiones y, por fin, algunas respuestas están al alcance de la mano”. La historia de la evolución ha determinado que los individuos se desarrollan el tiempo suficiente para producir y criar su prole. Por ello, el proceso de envejecimiento comprende un lento declive del vigor fisiológico y un incremento progresivo de la susceptibilidad a enfermedades que prevalecen con la edad. Se han identificado un número de genes humanos en los que ciertas mutaciones pueden conducir a la aparición acelerada de rasgos de senescencia. Los estudios de estos genes y de las funciones de sus productos proteicos pueden ayudar a comprender la naturaleza de la senescencia, y podrían orientar los mecanismos por los que pudiera retrasarse el envejecimiento.

Los síndromes progeroides son condiciones que producen un envejecimiento prematuro y un acortamiento de la esperanza de vida. El rasgo más destacable de estas raras afecciones es el envejecimiento extremadamente acelerado. Los niños afectados desarrollan todos los signos externos de la edad avanzada. A diferencia del envejecimiento normal, los síndromes progeroides incluyen también signos tales como la falta de actividad ovárica o testicular (incluyendo esterilidad y ausencia de periodos menstruales) y una excepcional talla baja. Por tanto, la progeria no es exactamente un modelo de envejecimiento acelerado.

La inestabilidad genómica, ha sido propuesta insistentemente como el principal factor del proceso de envejecimiento. La contribución de la inestabilidad del genoma al envejecimiento se subraya por el hallazgo de que varios síndromes progeroides parciales,

* Conferencia impartida en la Real Academia Nacional de Farmacia el 3 de junio de 2003, con motivo de la presentación de la Monografía número XII, titulada “Bioquímica y Fisiopatología del Envejecimiento”

que se caracterizan por la rápida instauración de condiciones normalmente asociadas con el envejecimiento, se asocian con inestabilidad genómica. Dos de estos procesos, el síndrome de Werner y el síndrome de Rothmund-Thompson, están producidos por mutaciones en genes que codifican proteínas relacionadas con RecQ. RecQ es una ADN-helicasa; una enzima que utiliza la energía de la hidrólisis de los trifosfatos nucleotídicos para romper el emparejamiento de bases entre las hebras de los ácidos nucleicos, convirtiendo los ácidos nucleicos de doble hebra en monocatenarios. Las helicasas son esenciales en prácticamente todos los aspectos del metabolismo de los ácidos nucleicos — replicación, transcripción, traducción, reparación y recombinación.

Podría suponerse que los beneficiarios más inmediatos de la investigación en curso deberían ser los pacientes geriátricos. Sin embargo, el trabajo debería dirigirse a un nuevo médico que confeccione estrategias para prolongar la vida de forma individualizada a sus pacientes: los pediatras. El mejor medio para asegurar la salud de los ancianos puede estar en mejorar el bienestar de nuestros niños.

Palabras clave: Envejecimiento.— Cáncer.— Inestabilidad genómica.— Lipodistrofia.— Síndromes progeroides.

SUMMARY

Old genes

“Comics, poets, and sages have all expounded on what it means to age. But only now can we begin to converse about the biology of aging. Why and how we age? Researchers have asked these questions, and some answers are finally emerging”. Evolutionary history has determined that individuals thrive for long enough to produce and nurture their offspring. Thereafter, the ageing process involves a slow decline in physiological vigour and an increasing susceptibility to age-related disease. A number of human genes have been identified in which mutations can lead to the accelerated emergence of features of senescence. Studies of these genes, and of the functions of their protein products, may lead to a clearer understanding of the nature of senescence, and could provide clues for ways in which ageing might be retarded.

The progeroid syndromes are conditions that produce premature aging and a shortened life expectancy. The most striking feature of these rare disorders is extremely accelerated aging. Affected children develop all of the external signs of old age. Unlike normal aging, however, progeroid syndromes also include such features as lack of ovarian or testicular activity (including sterility and absence of menstrual periods) and unusually short stature. Thus, progeria is not an exact model of accelerated aging.

Genome instability has long been proposed to be a major factor in the aging process. The contribution of genome instability to aging is underscored by the finding that several of the segmental progeroid syndromes, which are characterized by early onset of conditions normally associated with aging, are associated with genome instability. Two such diseases, Werner syndrome and Rothmund-Thomson syndrome, are caused by

mutations in genes that encode proteins related to *E. coli* RecQ. RecQ is a DNA helicase, an enzyme that uses energy from the hydrolysis of nucleotide triphosphates to disrupt the base-pairing between nucleic acid strands to convert double-stranded nucleic acids to single strands. Helicases are essential for virtually all aspects of nucleic acid metabolism - replication, transcription, translation, repair, and recombination.

Presumably, the most immediate beneficiaries of ongoing research would be geriatric patients. Overall, however, the work should lead to a new physician who tailors life-prolonging strategies to individual patients--beginning with pediatrics. The best way to ensure the health of the elderly may be to enhance our children's well-being.

Key words: Ageing, cancer.— Genomic instability.— Lipodystrophy.— Progeroid syndromes

El envejecimiento –la senescencia- resulta del desvanecimiento de la fuerza de la selección natural con respecto a la edad de los efectos genéticos. Las teorías evolutivas del envejecimiento predicen que una amplia matriz de mutaciones y polimorfismos pueden, en principio, impactar sobre uno a más fenotipos senescentes. En enfermedades como demencias de tipo Alzheimer, se afecta un único tejido: el cerebro; tales situaciones se denominan “síndromes progeroides unimodales” (Tabla I). Pero existen numerosas pruebas de que un pequeño subconjunto de mutaciones monogénicas que impacta, con mayor o menor fidelidad, sobre múltiples aspectos del complejo fenotipo senescente y a las que se etiqueta como “síndromes progeroides segmentarios” (Tabla II). Ellos incluyen mutaciones que resultan en inestabilidad genómica; en alteraciones en el metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono; en un cuadro de repetición de tripletes o distrofia miotónica, y en un trastorno idiopático denominado síndrome de Hutchinson-Gilford. Las enfermedades referidas, unimodales y segmentarias, suelen referirse como “síndromes de envejecimiento prematuro”, y ello implica asumir que dejan al descubierto los mecanismos subyacentes habituales o normales, del envejecimiento. Sin embargo, los rasgos fenotípicos pueden ser, en ocasiones, bastante inusuales; es más, algunos de ellos pueden ser el resultado de anomalías groseras durante el desarrollo.

TABLA I

Síndromes progeroides			
<u>afectación orgánica</u>	<u>gen</u>	<u>enfermedad</u>	<u>características</u>
S. unimodales	varios	tipo Alzheimer	demencia precoz
S. segmentarios	<i>RXRA</i>	Síndr. Seip-Berardinelli	alteraciones metabolismo lípidos-hidratos de carbono
	<i>DM1, DM2</i>	Enf. Steinert	distrofia miotónica
	<i>Lamin A/C</i>	Síndr. Hutchinson-Gilford	progeria
	varios	Síndrs. Inestabilidad genética	diversas

TABLA II

Síndromes de inestabilidad genética			
<u>enfermedad*</u>	<u>gen</u>	<u>función</u>	<u>características fenotípicas</u>
S. Werner	<i>WRN</i>	helicasa / exonucleasa	atrofia piel, diabetes mellitus, osteoporosis, hipogonadismo, aterosclerosis, predisposición cancerosa.
S. Rothmund-Thomson	<i>RecQ4</i>	helicasa	poiquiloderma, fotosensibilidad, cataratas, anomalías esqueléticas, predisposición cancerosa (osteosarcoma).
Ss. Cockayne tipos A y B	<i>CKN1, ERCC6</i>	helicasa	neurodegeneración, anomalías esqueléticas, hipogonadismo, fotosensibilidad.
Ataxia teleangiectasia	<i>ATM</i>	quinasa	disfunción cerebelosa, sensibilidad radiación ionizante, predisposición cancerosa.
S. Nijmegen	<i>NSB1</i>	desconocida	microcefalia, retardo crecimiento, inmunodeficiencia, predisposición cancerosa, sensibilidad radiación ionizante.

* todas las enfermedades referidas son autosómicas recesivas.

Aunque la acción génica durante la morfogénesis y el desarrollo puede tener consecuencias en el envejecimiento post-madurativo, los gerontólogos se ocupan, en principio, de la modulación diferencial de las tasas de envejecimiento post-madurativo que siguen al desarrollo normal. La mayoría de los síndromes progeroides segmentarios eluden la selección natural con lo que no satisfacen la teoría evolutiva de la acción génica en el envejecimiento. La presencia de ciertos alelos o de algún polimorfismo en los loci involucrados pudiera resultar en fenotipos que escaparan a la fuerza de la selección natural; incluso ciertos alelos antigeroides en tales loci pudieran contribuir al mantenimiento, inusualmente robusto, de la estructura y función durante el envejecimiento.

Durante el proceso normal de envejecimiento, los cánceres son el ejemplo fenotípico más obvio de la pérdida de estabilidad genómica durante el envejecimiento, en el que está bien estudiado el incremento de las frecuencias de mutaciones somáticas en linfocitos y células epiteliales tubulares renales humanas. También, la acumulación de aductos no reparados de ADN que interfieren con la transcripción en tipos celulares post-replicativos como las neuronas. Por otro lado, el incremento significativo en la prevalencia de productos trisómicos de la meiosis en mujeres con edad superior a los 35 años es prueba fehaciente de que tanto el ADN del linaje germinal como del linaje somático, es vulnerable durante el envejecimiento; a lo que tampoco se escapa el ADN germinal paterno.

Los síndromes de inestabilidad genómica incluyen un grupo relativamente grande de mutaciones que incluyen las diferentes transacciones del ADN: replicación, reparación, transcripción y recombinación (**Tabla II**). El prototipo es el síndrome de Werner, causado por mutaciones nulas de un miembro de la familia de helicasas RecQ. Las células de los individuos afectados muestran una tasa incrementada de mutaciones somáticas, particularmente deleciones.

Los padres de enfermos con síndrome de Werner no señalan anomalía alguna hasta que alcanzan la pubertad, cuando notan un fracaso del proceso de maduración. El crecimiento se detiene, siendo la estatura baja uno de los signos más llamativos del síndrome. Canas y pelo lacio, atrofia cutánea y regional del tejido subcutáneo, voz atiplada y fertilidad disminuida, son signos prematuros establecidos a finales de la segunda década de sus vidas. Los hombres presentan atrofia testicular y las mujeres pérdida de folículos ováricos primordiales. A comienzos de los cuarenta años todos los pacientes requieren cataratectomía bilateral y presentan esguinces del talón de Aquiles, úlceras cutáneas alrededor de las articulaciones distales de las extremidades, osteoporosis de los huesos largos de las extremidades inferiores, diabetes mellitus tipo 2, diversos tumores benignos y malignos, diferentes tipos de arteriosclerosis como calcinosis de la media, arterioloesclerosis y aterosclerosis. La causa más frecuente de muerte es el infarto del miocardio o el cáncer; ello en la segunda mitad de la década de los cuarenta. Las neoplasias tienen la particularidad de la frecuencia de los sarcomas frente a los carcinomas, así como de los meningiomas y ciertas raras variantes de melanoma. Los pacientes con síndrome de Werner no presentan senescencia cerebral prematura, aunque pueden desarrollar lesiones del sistema nervioso central secundarias a la patología vascular. Aunque no sorprende que una anomalía del metabolismo del ADN pueda explicar la susceptibilidad de los pacientes con síndrome de Werner a las neoplasias, es más difícil vincular dicha patología del ADN con el resto de las lesiones que co-definen el síndrome.

El hecho más interesante de la helicasa Werner, en comparación con otros miembros de la familia RecQ (**Figura 1**), es la presencia de un dominio exonucleasa en la porción amino-terminal de la molécula;

dominio que funciona tanto como exonucleasa 3' → 5' como exonucleasa 5' → 3'. Desde que, en 1996, se clonó el gen *helicasa Werner*, se ha comprobado su implicación en la replicación, reparación, transcripción y recombinación, desoxinucleotídicas. Es aún prematuro definir cual de las transacciones del ADN están involucradas en el síndrome de Werner y, posiblemente, en algunos aspectos del envejecimiento normal. *WRN* pudiera estar involucrado en deshacer estructuras de ADN formadas por interacciones ilegítimas entre bandas de ADN durante cualquiera de las transacciones apuntadas, manteniendo con ello la estabilidad del genoma.

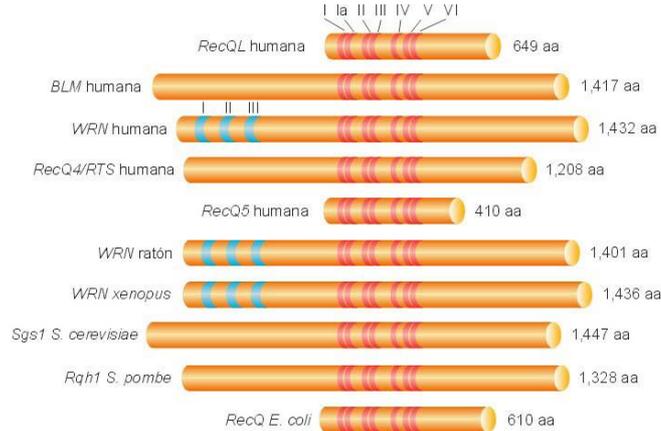


Figura 1. Helicasas de la familia RecQ. Se muestran homólogos de la helicasa Werner humana, murina, de *Xenopus*, de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*) y de *Escherichia coli*.

La distrofia miotónica o enfermedad de Steinert se debe a mutaciones dominantes autosómicas en dos loci distintos, *DM1* en el cromosoma 19 y *DM2* en el cromosoma 3. Con fenotipo indistinguible, la debilidad y la pérdida de masa musculares son los hechos distintivos de la enfermedad, en la que también son patentes las cataratas, calvicie frontal, atrofia testicular, cierto grado de déficit cognitivo, trastornos de la conducción cardíaca y coleditiasis. Todos estos signos se encuentran, en algún grado, en la población más vieja. *DM1* resulta de la amplificación de secciones de repeticiones CTG en el extremo 3' de la región muda de

un gen con características de una nueva clase de proteína quinasa involucrada en la modulación del tamaño y forma celulares. Se ha sugerido que las repeticiones CGT son elementos esenciales *cis*-actuantes para un acontecimiento de corte-y-empalme. Se ha determinado un amplio rango de variantes alélicas caracterizadas por longitudes diferentes de las repeticiones CGT. El análisis de grupos heterogéneos de pacientes ha indicado una correlación inversa entre las longitudes de las repeticiones y la edad de comienzo de la enfermedad, lo que es válido para repeticiones cortas pero no para las de mayor longitud. La inestabilidad meiótica del loci con repeticiones expandidas puede conducir a la generación de variantes alélicas adicionales, incluidas aquellas con mayores longitudes de la repetición. Tal expansión meiótica puede ser la base de la denominada “anticipación”: mayor precocidad de aparición de la enfermedad en las sucesivas generaciones. Así, individuos que escapan a la presión de selección pueden tener descendencia con incapacidad reproductora que tiende a controlar la prevalencia de transportadores. Sin embargo, la meiosis puede también conducir a contracciones de la repetición y, con ello, tener el efecto opuesto. Todo ello indica que la dinámica poblacional de la carga mutacional y la variabilidad de la expresión fenotípica del locus *DM* es compleja.

Las aberraciones en el metabolismo lipídico pueden conducir a aterosclerosis coronaria prematura, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares, y numerosas variantes génicas pueden incrementar la vulnerabilidad a diabetes mellitus tipo 2. Por su parte, la glicación de proteínas es uno de los principales mecanismos del envejecimiento. Todo ello ha sido tratado por diferentes autores y sólo se hará referencia a una forma recesiva, peculiar, de diabetes insulinoresistente: la lipodistrofia generalizada congénita o síndrome de Seip-Berardinelli. Esta enfermedad se caracteriza por una marcada atrofia generalizada y por la agenesia o distrofia de tejido adiposo metabólicamente activo; ello, con la presencia intercalada de pequeños depósitos de grasa en las órbitas, palmas, plantas y regiones periarticulares, donde la función mecánica es de particular importancia. Además, el síndrome de Seip-Berardinelli incluye hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, infiltración grasa en hígado y en bazo, retinopatía, cardiomiopatía, angina cardiaca e infarto del miocardio, osteosclerosis y

proteinuria y fracaso cardíaco; esto último probablemente debido a una enfermedad vinculada de Kimmelstein-Wilson. Hay también severa amiloidosis de los islotes pancreáticos. Los pacientes presentan diverso grado de afectación cognitiva y dilatación de los ventrículos cerebrales y de la cisterna magna. Una característica llamativa de la enfermedad es el denominado síndrome anabólico: los jóvenes pacientes tienen un apetito voraz y exhiben un rápido crecimiento pre-puberal, una avanzada edad ósea, hipertrofia muscular y un precoz desarrollo genital. Las numerosas patologías subsecuentes que desarrollan son tales que, raramente, sobreviven más allá de la tercera década de la vida. Se ha mapeado un locus para la lipodistrofia generalizada congénita en la banda 34 del brazo largo del cromosoma 9, donde se ubica un gen candidato: *RXRA* que codifica el receptor retinoide X alfa.

Una aberración totalmente diferente del metabolismo de los hidratos de carbono puede impactar primariamente y de manera similar sobre varios dominios del desarrollo. La mutación del gen *kloto* –la parca que mueve la rueda de la vida- conduce a un síndrome que semeja el envejecimiento. El noqueo del gen *kloto* da lugar a un ratón que se desarrolla normalmente hasta la pubertad; entonces desarrolla varios fenotipos que se asocian con el envejecimiento humano: expectativa de vida recortada, infertilidad, arteriosclerosis, atrofia cutánea, osteoporosis y enfisema. Junto a ello, la hiper-expresión del mismo gen conduce también a fenotipos senescentes: postura cifótica, atrofia de los hepatocitos y de las células acinares pancreáticas, hipoespermia, involución tímica y degeneración neuronal hipocampal y cerebelosa. Ello indica que *kloto* está involucrado en el proceso de envejecimiento y/o en las enfermedades relacionadas con la edad. El gen *kloto*, cuyo promotor es rico en repeticiones polinucleotídicas, codifica bien una proteína de membrana o una proteína secretada [hormona anti-envejecimiento], que comparte similitud secuencial con la enzima β -glicosidasa

El síndrome de Hutchinson-Gilford, progeria del adolescente o progeria, es, simplemente, una aceleración del proceso de envejecimiento. El fenotipo incluye la atrofia y/o el fracaso del desarrollo de la grasa subcutánea –detectable en el neonato-, alopecia, estatura corta, arteriosclerosis prematura y anomalías musculoesqueléticas. Numerosos

hechos comunes del envejecimiento en la población general no se ven en la progeria; entre ellos el declive cognitivo, lesiones tipo Alzheimer, cataratas, presbicia y prebicusia. Dada la rareza de los casos [1 : 1000000], la susceptibilidad a las neoplasia se desconoce. El estudio de la expresión génica en fibroblastos progeroides en cultivo evidencia inestabilidad mitótica, que incluye acortamiento telomérico y reducción de la capacidad reparadora del ADN. Por ello se incluye la progeria entre los síndromes de inestabilidad genética. Aunque la genética formal del síndrome debe ser confirmada parece que se trata de un síndrome dominante autonómico en el que confluyen envejecimiento y aberraciones de las transacciones del ADN, arteriosclerosis y cáncer.

La edad avanzada, no cabe duda, es el más potente de todos los carcinógenos. En los humanos, la incidencia de cáncer incrementa exponencialmente en las décadas finales de la vida, culminando en un riesgo acumulado de 1 de cada 2 hombres y una de cada de 3 mujeres (Figura 2). Esta imponente escalada en el riesgo de cáncer se acompaña de un incremento igualmente significativo de carcinomas epiteliales, entre los 40 y los 80 años, frente a los de origen mesenquimatoso y hematopoyético.

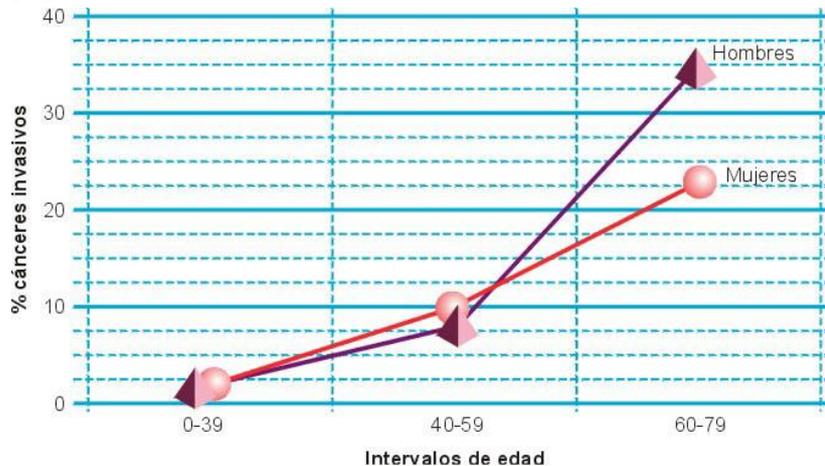


Figura 2. Incidencia de cáncer como una función de la edad. La incidencia de cáncer invasivo, extrapolado respecto a los intervalos de edad, incrementa exponencialmente entre los 40-80 años; más en el hombre que en la mujer. A partir de los 80 años se establece una meseta.

Qué subyace a este emparejamiento entre envejecimiento y cáncer. A primera vista, pudiera presumirse que la acumulación secuencial de mutaciones somáticas a lo largo de la vida situaría, finalmente, a un subconjunto de células por encima de cierto umbral que conduciría a la emergencia de cánceres en la edad tardía. Pudiera proponerse que el fenotipo promotor canceroso de los viejos podría reflejar los efectos combinados de un carga de mutaciones acumuladas, de un silencio génico inducido epigenéticamente y de un medio estromar alterado; ello sin olvidar la disfunción telomérica.

El cáncer es una enfermedad de los genes. La progresión tumoral se dirige mediante selección clonal y evolución de poblaciones celulares tumorales; un modelo bien establecido mediante análisis mutacionales seriados de cánceres colorrectales humanos estadiados, y de otros tipos de cánceres. Está bien documentado el incremento de mutaciones somáticas en células y tejidos envejecidos, humanos y murinos, lo que representa, presumiblemente, los efectos acumulados a lo largo de la vida de la exposición a agentes dañinos del ADN, endógenos y exógenos. Lo que no es tan evidente es que este proceso esté exacerbado por el declinar progresivo de las capacidades de vigilancia, detección y reparación del ADN. La pregunta fundamental es si las tasas de mutación espontánea *in vivo* son de la suficiente magnitud para iniciar y dirigir el proceso de transformación y, por último, generar las alteraciones genómicas en masa que se encuentran en los cánceres humanos. Finalmente, debe descifrarse si las tasas de mutación difieren lo suficiente entre los diferentes tejidos como para proporcionar una base explicativa del espectro tumoral observado en las postrimerías de la vida. Se ha estimado, en células humanas en cultivo, que la tasa de mutación espontánea es, aproximadamente, 2×10^{-7} por gen y por división celular; si esta tasa representa un índice fiable de los acontecimientos mutacionales *in vivo* y se mantuviera fija a lo largo de la vida, cada célula acumularía muy pocas mutaciones en la vida de un individuo; muy lejos de las exigidas por el “fenotipo mutador” involucrado en diversos cánceres. En este escenario, el incremento oncogénico dependiente del envejecimiento debe depender de mutaciones de genes que gobiernan la estabilidad genómica y cuya

inactivación acarrearía un tempo acelerado del conjunto de las mutaciones. Sin embargo existen pruebas de la existencia de robustos mecanismos puntuales que previenen la expansión de células cancerosas incipientes que albergan lesiones oncogénicas. Así, aunque los mecanismos mutadores y de expansión clonal deben contribuir al incremento de la frecuencia de cáncer en función de la edad, tales mecanismos no han sido documentados en el contexto de tejidos envejecidos y no proporcionan un principio unificador que explique la distribución tisular y los perfiles proliferativos de la mayoría de los cánceres en el adulto.

Cáncer hereditario y síndromes progeroides han señalado vías clave en la supresión tumoral, y han conducido al descubrimiento de genes estabilizadores del genoma que participan en las transacciones del ADN, en el control puntual del ciclo celular y en el mantenimiento estructural y en la segregación cromosómicas. Muchos de esos genes codifican ADN-polimerasas y ADN-helicadas, y componentes básicos de la maquinaria reparadora de ADN. La incidencia incrementada de cáncer que se asocia con el noqueo del gen Helicasa Werner y los de otras helicadas relacionadas tiene particular importancia para comprender la relación entre envejecimiento, mantenimiento del genoma y cáncer. Sin embargo no todos los carcinomas epiteliales, en especial el ejemplo paradigmático del cáncer de colon, no exhiben la rúbrica MIN: inestabilidad de microsatélites como resultado de la deficiencia en el mecanismo de reparación de mutaciones, lo que exige implicar otros mecanismos en la carcinogénesis epitelial del envejecimiento.

La ausencia de una concordancia completa entre las tasas de mutación y los perfiles tumorales en el envejecimiento indican que la función y/o la regulación génicas pueden ser afectadas por mecanismos no estructurales. Uno de tal clase de mecanismos, denominados epigenéticos, se ha demostrado que opera sobre los niveles de metilación del ADN y de la estructura de la cromatina. Existen, cada vez más pruebas, de que tales mecanismos epigenéticos modulan muchos genes diferentes, dependiendo de la edad y de la clase de tejido. Se ha demostrado que la hipermetilación *de novo* de islas ricas en CpG o regiones ricas en el doblete citosina-guanina que anidan en promotores

génicos, es un mecanismo habitual para silenciar genes supresores de tumores en diversos cánceres. La observación de que la metilación progresiva de islas CpG con la edad tiene lugar en subconjuntos celulares que residen en tejidos normales y que operan sobre genes específicos incrementa la posibilidad de que existan dianas oncogénicas relevantes. En resumen, la metilación progresiva con el envejecimiento contribuiría a silenciar genes de control oncogénico y, con ello, incrementar la incidencia tumoral con la edad. La disección detallada de la maquinaria responsable de la metilación génica específica y averiguar cómo se regula tal maquinaria en los tejidos añosos, son algunos de los retos del futuro.

Los acontecimientos genéticos y epigenéticos dependientes del envejecimiento con contribuyentes netos a la incidencia incrementada de cáncer en las décadas finales de la vida. Menos evidente es cómo tales procesos espolean el desarrollo preferente de cánceres epiteliales en los humanos más viejos, mientras que sarcomas y linfomas predominan en la población más joven, y en el ratón a cualquier edad. Ni la tasa ni el tipo de mutaciones es suficiente para explicar tal patrón tumoral; tampoco la prominencia relativa de los principales supresores tumorales ni de las vías de reparación. Sin embargo, estudios con ratones noqueados en el gen telomerasa indican que diferencias en la longitud y regulación teloméricas inciden significativamente en el espectro y en la citogenética tumoral durante el envejecimiento (**Figura 3**). Específicamente, el ratón viejo deficitario en telomerasa y mutante heterocigoto para el gen *p53*, exhibe un desplazamiento en su espectro tumoral desde sarcomas a carcinomas de mama, colon y piel; es más, tales cánceres emergen con patrones citogenéticos típicos de los carcinomas humanos. La conexión carcino-telomérica surge como concepto interesante, y, en células humanas niveles insuficientes de telomerasa conducen a un desgaste telomérico gradual con el pase en cultivo y, posiblemente, con el envejecimiento y tumorigénesis *in vivo*. Los telómeros en los cánceres humanos son significativamente más cortos que sus espejos normales, indicando que el acortamiento telomérico ocurre durante los estadios carcinogénicos iniciales, cuando la división celular tiene lugar en precariedad o ausencia de telomerasa. La reactivación de la telomerasa restauraría la función telomérica. La observación de que un espectro tumoral y una citogenética más humanizadas en el ratón ingenierizado

son fruto de un acortamiento telomérico dependiente del envejecimiento han conducido a la especulación de que la disfunción telomérica pudiera representar un mecanismo de peso en la reconducción hacia el patrón carcinogénico epitelial durante el envejecimiento.

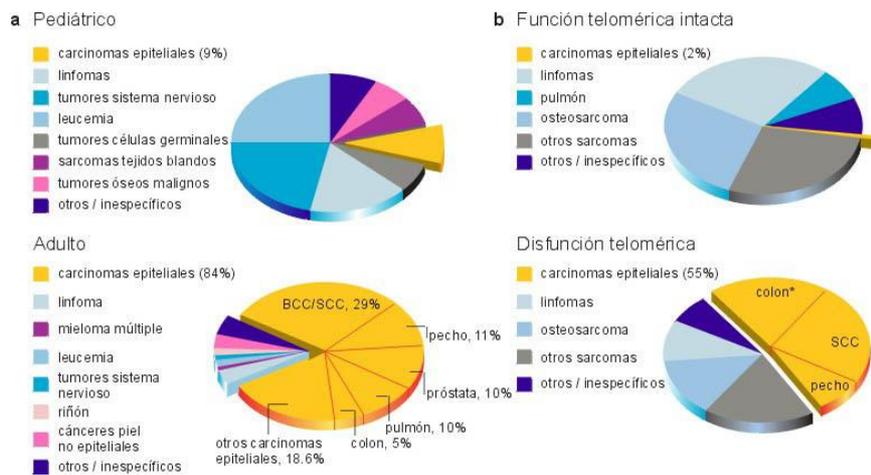


Figura 3. Espectro tumoral en el humano y en el ratón. **a**, La figura superior incluye la población pediátrica; la figura inferior, la adulta (hombres + mujeres). Destaca el significativo incremento en la proporción de cánceres epiteliales en la edad adulta. **b**, Espectro tumoral -clínicamente aparente- en el ratón, con y sin telómeros funcionales.

El modelo de inestabilidad telomérica de carcinogénesis epitelial encajan con lo que se conoce sobre el tiempo de la actividad telomerasica y de la evolución de los cambios genómicos durante los diferentes estadios del desarrollo de los carcinomas humanos, en particular los de mama y de colon. Porqué la disfunción telomérica ejerce su acción protumorigenicidad con mayor eficiencia en los compartimientos epiteliales auto-renovables y no contribuyen a un incremento equivalente en otros linajes muy proliferativos como las células linfoides o los linajes mesenquimales. Un posible factor puede ser la extrema sensibilidad de las células linfoides a niveles modestos de disfunción telomerasica, que

bloquean su capacidad mitogénica e inducen apoptosis; al contrario que el tejido epitelial, muy resistentes a tal disfunción. Por su parte, el modelo de inestabilidad relacionada con los telómeros proporciona una explicación plausible para la alta incidencia de cáncer asociado con enfermedades caracterizadas por destrucción celular crónica y regeneración subsiguiente. Uno de los ejemplos más notables de esta conexión es la incidencia significativa de carcinoma hepatocelular en estadios avanzados de cirrosis hepática en que décadas de destrucción hepatocítica continua y regeneración se asocian con una reducción telomérica hasta acortamientos críticos. Tal observación ha sugerido la oportunidad terapéutica sobre la base de que la reconstitución somática precoz de telomerasa podría atenuar la atrición telomérica y, paradójicamente, reducir la ocurrencia de cánceres en estados patológicos de alto recambio celular.

Por último, complejas interacciones homo y heterotípicas tienen lugar entre el tumor y su entorno. Las células cancerosas han de ser competentes para instruir a las células que lo acogen para establecer un ambiente permisivo y de soporte que asegure el crecimiento y la manutención del tumor; ello incluye instrucciones para el crecimiento de nuevos vasos o para ignorar los antígenos tumorales. De todo ello se encargan señales paracrinas protumorígenas. Y dentro de tales interacciones estroma-epiteliales, que son cruciales para el crecimiento y supervivencia tumorales, los fibroblastos son actores principales que exhiben una serie de cambios con el envejecimiento. Mientras que los fibroblastos jóvenes deben ser reprogramados mediante factores protumorogénicos –principalmente la producción de enzimas degradantes de la matriz extracelular, que favorecen la propagación tumoral-, los fibroblastos senescentes hiperexpresan tales metaloproteasas.

Envejecimiento y cáncer van de la mano. Aunque mutaciones puntuales pueden dar cuenta de cáncer (*src*, *p53*) y de vejez (*age*, *kloto*), o de ambos (*Werner*), una variedad de diferentes mecanismos modulan varios procesos de envejecimiento y otros tantos carcinogénicos, en cuanto ambos procesos son multigénicos. Se necesita mucha y buena investigación para aclarar tan aparentes paradojas. El esclarecimiento de mecanismos comunes conducirá a retardar la tasa de envejecimiento en

múltiples sistemas fisiológicos y con ello la reducción de la aparición de tumores; así se podrá proporcionar las bases fisiopatológicas para intervenir en la mayoría de los individuos. Por otro lado, se descubrirán una dispersa variedad de vías, dentro de un mismo sistema fisiológico, involucradas en el envejecimiento y carcinogénesis; una estrategia que permitirá múltiples intervenciones diseñadas para cada una de las necesidades individuales.

Todo ello forma parte del rompecabezas que, hoy, es el envejecimiento.

Bibliografía seleccionada

- (1). Nature insight. (2000) Ageing. *Nature* 408: 231-269, 9
- (2). Science special section. (2003) Reviews. Research on aging: the end of the beginning. *Science* 299: 1339-1359, 28.
- (3). The Aging Research Centre (ARC). En: www.arclab.org

Noticias

El Excmo. Sr. D. Juan Manuel Reol Tejada, ha sido distinguido en los Premios Ediciones Mayo de 2003 como Farmacéutico del Año, premio que le fue entregado el pasado día 20 de mayo de 2003, en un emotivo acto.

* * * *

El Excmo. Sr. D. Alberto Giráldez Dávila, ha sido nombrado en 28 de junio de 2003, Profesor Emérito Asociado en la Universidad San Pablo-CEU de Madrid, quedando asignado para el Curso 2003-2004 al Departamento de Farmacología de la Facultad de Ciencias Experimentales.

Al Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas le ha sido conferido el título de Doctor Honoris Causa por la Universidad de Ansted de Malaysia en una ceremonia que ha tenido lugar en la Universidad Metropolitana de Londres el día 6 de septiembre de 2003. Este grado le ha sido conferido al Dr. Ribas en reconocimiento a su contribución en el ámbito de la Toxicología Ambiental y a su dedicación en la promoción de la Investigación sobre Ambiente Sostenible y su Desarrollo.

Bibliografía

50 años de la Universidad de Navarra 1952-2002.— Vidal-Quadras, José Antonio.— 2002.— Pamplona, EUNSA.— ISBN: 84-313-2047-8.— 271 págs.

El volumen editado por la Universidad de Navarra tiene una calidad excepcional y es una exposición clara, sencilla, y “gráfica en lo fundamental” como indica en el epílogo el Rector de la Institución, D. José María Bastero de Eleizalde, utilizando una serie de fotografías que el autor ha seleccionado de aquellas que se encuentran en el Archivo de la Universidad y que, según indica en el Preámbulo de la obra, halló más “significativas, de calidad, con vida, y suficientemente variadas”.

La obra nos muestra la evolución de la Universidad de Navarra en cinco décadas. De 1952 a 1962, de 1963 a 1972, de 1973 a 1982, de 1983 a 1992, de 1993 a 2002. A través de ellas se pone de manifiesto el establecimiento de las diferentes licenciaturas universitarias: Derecho (1952), Medicina (1954), Filosofía y Letras (1955), Comunicación (1958), Ciencias (1959), Derecho Canónico (1959), Farmacia (1964), Teología (1967), Ciencias Económicas y Empresariales (1987), Filosofía (1988) así como la creación de la Escuela Superior de Arquitectura (1964) y la creación de otras entidades como la Escuela Universitaria de Enfermería (1954), el Instituto de Estudios Superiores de la Empresa (Barcelona, 1958) o el Instituto Superior de Secretariado y Administración (San Sebastián, 1963).

Se completa la obra con un apéndice dedicado a “La Universidad de Navarra, hoy”, en que se exponen los medios personales, los medios institucionales con que cuenta la Universidad y que se comprenden en cuatro campus universitarios localizados en Pamplona, San Sebastián, Barcelona y Madrid; y por último los resultados conseguidos por su alumnado, por la Universidad, por el Instituto Científico y Tecnológico y por la Clínica Universitaria.

El hecho de que el Centro de Investigaciones Sociológicas publicara en el año 2001 un estudio sobre la calidad de las universidades espa-

ñolas en el que la Universidad de Navarra ocupaba el primer puesto, denota el nivel de las enseñanzas que se imparten en sus Centros docentes.

La circunstancia de que el cincuentenario de esta Universidad se enmarque dentro del centenario del nacimiento de José María Escrivá, es un estímulo para “que su aliento continúe vivo en los que han de venir” siguiendo las últimas palabras del preámbulo escrito por el autor.

M^a DEL CARMEN FRANCÉS

* * * *

Nosotras. Biocientíficas Españolas.— 2002.— Editorial L’Oreal División de Productos Profesionales S.A. — Madrid. — Fotografías Mediant S.L.— ISBN: 84-607-5579-7— 237 Págs.

Este es un magnífico libro que se recibe con alborozo, pues viene a saldar parcialmente una deuda de justicia que la Sociedad tiene respecto a las mujeres, que aquí se concreta en una excelente muestra de aquellas que están aportando sus conocimientos y creatividad al desarrollo de las Ciencias relacionadas desde sus fundamentos con la Salud, no sólo humana sino de otras especies animales y del Medio Ambiente en que vivimos.

El libro recoge los *Curricula Vitae* de 243 investigadoras de primera fila, acompañados de unas espléndidas fotografías de cada una de ellas en sus puestos de trabajo, por lo que al interés del contenido añade una presentación exquisita, por lo que además de un testimonio plenamente justificado y necesario hace a la publicación agradable en grado sumo. ¡Ojalá se editaran obras semejantes a ésta que recogieran el papel de la mujer en otros aspectos de la Sociedad actual!.

La idea y realización se deben a los Laboratorios L’Oreal dentro del programa de UNESCO titulado *for Women in Science* que tiene como objetivo el resaltar el papel de la mujer en la Ciencia mundial. Magnífica iniciativa por lo que hay que felicitar a los mencionados Laboratorios.

La obra está prologada por la Profesora Margarita Salas, Presidenta del Instituto de España y por lo tanto la máxima representación de la cultura española, de cuya persona se presenta una biografía ilustrada con fotografías. Contiene, además, cinco artículos, idóneos al tema, firmados por autores de la categoría de Federico Mayor, Rolf Tarrac y otros.

Las científicas que se incluyen están agrupadas por áreas de trabajo, constituyendo IX Secciones cuyas temáticas y el número de investigadoras que recogen cada una de ellas se relacionan a continuación: Sección I, Biología Celular y Molecular (65); II, Biomedicina (60); III, Bioquímica (17); IV, Genética (7); V, Microbiología (16); VI, Ecología y Medio Ambiente (21); VII, Ciencias de la Alimentación (17); VIII, Biología Vegetal y Botánica (25); y IX, Biología Animal y Zoología (14).

Del contenido de este libro se puede extraer la distribución por centros de trabajo y por profesiones, de las investigadoras que en él aparecen, que se esquematiza en la siguiente tabla:

UNIVERSIDADES			CISC centros de:			Hospital
Madrid	Barcelona	Otras	Madrid	Barcelona	Otros	Barcelona
36	19	83	68	4	32	1

Biología	Farmacia	Medicina	Química	Veterinaria	Ingenierías	Otras
135	41	34	24	4	3	2

Como no podía ser menos, entre ellas figuran las cinco Académicas de Número de esta Real Academia Nacional de Farmacia.

Es obvio que no han podido recogerse otras muchas científicas que podrían figurar en este libro, lo que probablemente podrían completar algunas escaseces sorprendentes que se advierten, como el bajo número que aparece referente al CSIC en Barcelona, así como a los hospitales y, por supuesto, a quienes están investigando en el sector privado. En efecto, tanto en el Prólogo, como viene recalcado en el Epílogo, se reconoce: "...

podemos asegurar que son todas las que están aunque, desgraciadamente, no están todas las que son...”.

El libro se completa con la relación, foto y presentación de las científicas de todo el mundo (en total 25) –entre las que figura Margarita Salas– que han recibido los Premios L’Oreal-UNESCO concedidos entre los años 1998 a 2002, dentro del antes aludido programa *for Women in Science*. Así como con una Bibliografía sobre “Mujer y Ciencia” y un índice onomástico que facilita la consulta de la obra.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

Gen-Ética.— Mayor Zaragoza F. y Alonso Bedate C. (coords).— Barcelona.— Editorial Ariel.— 2003.— ISBN: 84-344-1241-1.— 353 págs.

Se trata de un libro en el que han colaborado 20 autores, coordinados por los arriba indicados, pertenecientes a los centros de investigación más comprometidos en el tema de los problemas éticos que se deducen de la manipulación del genoma humano y cuál sea el respeto que merece el mismo; intervienen, por una parte, científicos del área de genética, biotecnología, biología molecular, bioquímica y psiquiatría, tanto del CSIC como de diversos departamentos universitarios, mientras por otra, son expertos en derecho, legislación y salud pública.

Dada la extensión de esta publicación, los distintos puntos de vista que aparecen en ella, la exposición de diversas tendencias, las opiniones y criterios que se exponen, comentan, e incluso, proponen en los 13 capítulos de que consta el libro, resulta imposible hacer un comentario extenso del mismo en el corte espacio del que se dispone en esta sección de recensiones bibliográficas.

Es de destacar la autoridad y experiencia de los firmantes de cada uno de los capítulos, la información exhaustiva que aportan, la extensa documentación que se ha manejado, con las consiguientes citas bibliográ-

ficas de las fuentes consultadas; así como la clara postura de alguno de ellos o las posiciones más dubitativas, pero en ambos casos con amplia justificación de la actitud adoptada.

El primero y el último capítulos están escritos por los coordinadores del libro. Del primero es autor el Prof. Carlos Alonso Bedate y lleva por título “El Estatuto Ético del Embrión Humano: una reflexión ante propuestas alternativas” y en él se plantea el tema a 4 niveles:

1. Saber si los cigotos tienen suficiencia constitucional de la que dimana un valor asimilable al de la persona constituida.
2. Saber si, independiente de que tenga o no suficiencia constitucional, el hecho de estar en un proceso constituyente confiere a los embriones un valor y dignidad asimilable a la del término (la persona).
3. Dilucidar si el valor conferido al cigoto tiene valor absoluto, o puede, en ciertas condiciones, ser ponderado frente a otros valores.
4. Dilucidar si en caso de duda sobre el valor del cigoto se tiene que optar siempre por la opción que se cree ser la más conforme a bondad, es decir, optar por su inviolabilidad.

Después de una minuciosa elucubración sobre los puntos expuestos, el largo capítulo (47 páginas) finaliza con un apartado titulado “Mi postura”, en el que se lee: *Lo único que he querido poner de manifiesto es que si la condición de ser persona es necesaria para poder tener el valor asimilable a la persona, no encuentro argumentos para atribuir al embrión la dignidad de persona y el valor que se deriva de la misma.*

El último capítulo, cuyo nombre “Gen-Ética” da título al libro, está firmado por el Prof. Federico Mayor Zaragoza, quien con la profundidad, el dominio del tema y el rigor científico que le caracteriza, hace un repaso de los distintos aspectos de la genómica y las implicaciones éticas de cada uno de ellos; entre las numerosas citas aparece un alto porcentaje de las de trabajos propios, pues éste es un tema al que viene dedicando gran parte de sus publicaciones por la importancia que, con toda razón, le asigna. En este capítulo se puede leer su pensamiento: *La protección del no nacido forma parte del respeto a la vida humana en su conjunto. El*

“Estatuto del embrión” aparece nuevamente como un vacío conceptual, ya que se habla y escribe mucho sobre una cuestión de contornos no sólo difusos sino equívocos.

Entre los capítulos brevemente comentados están los más variados estudios de las diferentes facetas del problemático tema, desde los más estrictamente genéticos a los de tipo jurídico o conceptuales, como el titulado “Individualización y mismidad genética en el desarrollo humano”, del que es autor el Profesor Juan Ramón Lacadena, Académico de Número de esta Real Academia Nacional de Farmacia, lo mismo que el Prof. Federico Mayor Zaragoza antes citado.

Finalmente, en un Anexo al texto se ha recogido íntegramente la “Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos”, que fue adoptada por unanimidad en la Asamblea General de las Naciones Unidas, en el mes de noviembre del año 1998.

Libro, por tanto, muy completo y justamente recomendable para profundizar en este esencial, pero controvertido, tema.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

El poder de la Química. Cómo se transforma la información a nivel molecular en fármacos innovadores.— Avendaño López. C.— Instituto de España.— 2003. — Madrid. — Realigraf S.A.— ISBN: 84-85559-72-X.— 150 págs.

Esta publicación recoge los textos del Ciclo de Conferencias organizado por el Instituto de España, los días 9-13 de diciembre de 2002, que fue impartido por la Prof^a Carmen Avendaño, Académica de Número de esta Real Academia Nacional de Farmacia, una de las personas, sin duda, más expertas en el tema.

Comienza con una reflexión sobre la contribución de la Química al bienestar de la sociedad, siendo precisamente la obtención y desarrollo

de los fármacos una de sus principales aportaciones. De hecho, la vida se sustenta en las reacciones bioquímicas, por lo que química y biología lejos de ser conceptos contrapuestos son ambos naturales; así es que un fármaco puede definirse como una molécula de tal estructura química que es capaz de producir efectos biológicos beneficiosos. De ahí el concepto de dianas farmacológicas como las biomoléculas a las que se deben dirigir los “principios activos” para que resulten selectivos y eficaces.

De forma resumida pero muy didáctica y esclarecedora, la autora repasa los principales hitos históricos que han dado lugar al espléndido panorama actual de la búsqueda y obtención de sustancias de uso en terapéutica, desde el descubrimiento de los fenoles como desinfectantes, pasando la aplicación de colorantes como pro-fármacos, que son metabolizados en el organismo dando lugar a sulfamidas de acción quemoterápica; así como el aislamiento de principios activos de origen natural y posterior síntesis de los mismos, con multitud de aplicaciones, que incluyen el descubrimiento en 1928 de la penicilina que abre la importante época del desarrollo de los antibióticos, hasta el actual auge de la biotecnología.

Se subraya la importancia del estudio de la conformación de las moléculas con respecto al efecto farmacológico que producen (relación estructura-actividad) y la manipulación química que se pueda hacer de los grupos activos desarrollando bioisómeros, que permiten mejorar el efecto o la seguridad de los nuevos fármacos. De lo que se exponen algunos ejemplos significativos como la obtención de “cabezas de serie” como la clonidina, el cromakalim y otros.

En la actualidad, el “diseño racional” o diseño *de novo* se funda en el conocimiento de las bases moleculares en las que se asientan los procesos biológicos y especialmente los patológicos, lo que implica el descubrimiento de las dianas farmacológicas antes comentadas. Ello ha permitido el desarrollo de moléculas con estructuras que les confieren afinidad con los distintos tipos de receptores, de lo que son ejemplos los antagonistas H_2 , los β -bloqueantes, etc... Así como los inhibidores de proteasas, como pueden ser los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, de elastasas, de trombina e incluso de enzimas retrovirales.

Igualmente, el conocimiento de las bases moleculares de los procesos biológicos proporciona el entendimiento del mecanismo de acción

de los principios activos, como es el caso de los antibióticos, lo que ha permitido el diseño de sustancias que previenen las resistencias a los mismos.

El texto está ilustrado con la representación de la estructura química de cerca de cien compuestos, lo que facilita grandemente al lector la comprensión de las estrategias y los logros en la investigación de nuevos fármacos.

Se trata, por tanto, de un libro altamente recomendable para las personas interesadas en el tema y para la difusión del conocimiento básico de cómo la química aporta una importante faceta en la mejora de la calidad de vida de la especie humana.

Desde aquí damos la bienvenida a tal publicación y la felicitación a su autora.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

150 consejos para informar sobre el cáncer. Manual para el oncólogo y para el periodista.— Patrocinado por AMGEN oncología.— Editado por Aula Medicina y Conocimiento.— 2003.— Irún, Edit. Alberdania, S.L.— 204 págs.

Curioso libro, pues no es habitual encontrar textos dedicados a recomendaciones de cómo debe comportarse un profesional (en este caso un médico especialista) ante los medios de comunicación de masas, y recíprocamente, cual conviene que sea la actitud del periodista ante tal tipo de profesional y con las informaciones que de él obtenga.

En mi modesta opinión, se trata de una obra sin duda bienintencionada, pero no de excesivo interés; y fundo tal juicio en que los “consejos”, tanto para el médico como para el periodista, son de poco contenido, vienen expuestos en párrafos en general muy cortos y escritos en letra de gran tamaño y cada uno ocupando una página entera, lo que se traduce en

que queda en blanco la mitad o más de muchas de ellas. Por tanto, las 204 páginas escritas con tipo de letra corriente y sin dejar amplios espacios en blanco, podrían reducirse a un sencillo fascículo.

Para dar razón de mi personal opinión, me permito poner dos ejemplos pues pienso que es la mejor manera de justificarla. Así es que en la página 30 –dejando en blanco el resto de la página– se encuentra el Consejo número 19, que dice:

En el caso de el oncólogo no se sienta capaz de responder a alguna cuestión planteada por el periodista, resulta siempre recomendable que guíe a éste hacia alguna fuente de autoridad sobre el tema.

Asimismo, en la totalidad de la página 126, se lee el Consejo 100:

Es importante que el oncólogo tenga preparada alguna declaración final para el caso de que el entrevistador o el propio debate le permitan concluir el programa o la entrevista con una intervención de cierre.

De tal estilo son los 100 Consejos para el oncólogo y los 50 para el periodista, de que consta la obra, que puede que tenga alguna utilidad, pero en todo caso no es para presentarla como un libro, sino como una publicación menor.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

Jardines de papel. Los Rivas.— Varios autores.— 2003.— Universidad Complutense de Madrid y Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.— Madrid, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.— ISBN: 84-451-2452-8.— 150 págs.

Este libro fue editado dentro de los actos conmemorativos de “Los Rivas. Cien años de Botánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid”, celebrados entre el 30 de abril y el 29 de junio del 2003, en los que se conmemoraba la obra y la trayectoria personal de los miembros de la insigne familia Rivas, de farmacéuticos-botánicos, a los que tanto debe la ciencia a la que entregaron sus vidas y saberes.

El curioso título de *Jardines de papel* alude, sin duda, a la recopilación de ilustraciones que atesora el libro, entre las que figuran: grabados de plantas, portadas de textos de libros botánicos, planos de jardines y figuras de científicos que han cultivado tales temas. Las reproducciones – de gran calidad- han sido tomadas de los fondos de la Biblioteca Histórica, la cual reúne una de las colecciones más valiosas de bibliotecas botánicas, de España.

La presentación de esta publicación es triple, pues la escriben cada uno de los responsables de las tres instituciones que patrocinaron o participaron decisivamente en su confección, es decir: D. José Ignacio Echániz, Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid; el entonces Rector de la UCM, Profesor Rafael Puyol; y el Director de la Biblioteca de la Universidad Complutense, D. Francisco Javier de Jorge.

En el primer capítulo titulado “cien años de historia de la Botánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid”, el Prof. Jesús Izco, catedrático de botánica de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, glosa el linaje (sostiene que este término es más correcto que el de “saga”, el cual es propio de las tradiciones escandinavas) de los Rivas, que en cuanto a su profesión farmacéutica se remonta a D. Juan Francisco Rivas, de mediados del siglo XIX, al que siguió su hijo D. José Rivas Santos, quien fue el iniciador de la vocación botánica de sus descendientes; el primero de ellos, Marcelo Rivas Mateos, ya dedicado plenamente a la botánica, asignatura de la que ocupó la cátedra en la Facultad de Farmacia de la UCM; a quien siguió en el desempeño de la misma cátedra el Dr. Salvador Rivas Goday, que ha sido sucedido en tal departamento por su hijo el actual catedrático, Prof. Salvador Rivas Martínez.

A este capítulo siguen varias Tablas que recogen el Árbol genealógico de los Rivas botánicos y los resúmenes de la vida y obras de D. Marcelo Rivas.

Un segundo capítulo firmado por el Prof. Juan Esteva, catedrático de Historia de la Farmacia de la Universidad de Barcelona, versa sobre la presencia de la botánica, sus conocimientos y aplicaciones, en la historia y en la actualidad de la Farmacia y el ejercicio de su profesión; y, más aún, subtitula su escrito “Botánica y Farmacia”, como: “Un capítulo en la Historia de la Riqueza del Hombre”.

La Comisaría de la exposición celebrada entre los actos conmemorativos de los Rivas, que tuvo lugar en la Biblioteca de la Universidad Complutense, recoge y presenta en un amplio capítulo de casi cien páginas la admirable serie de grabados, a los que antes se hizo alusión, los cuales constituyen –junto con los que ilustran las páginas anteriores–, lo más singular de la publicación y le dan una categoría de excelencia. Hay que verlos para disfrutarlos.

Únicamente echamos en falta –sin duda habrá razones que lo justifiquen– los magníficos y abundantes dibujos del gran botánico dieciochesco, el clérigo José Celestino Mutis, que estudió la botánica de las Indias, pues vivió en lo que corresponde a la actual República de Colombia.

Ello no empece, por supuesto, que la edición de este libro –del que se han impreso 2000– ejemplares– sea un aplaudido acierto como justo homenaje a la familia de los Rivas botánicos y a una verdadera obra de arte.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Nº 36. — 2002.— ISBN: 84-95463-17-7. — 69 págs.

Nuevamente se ha recibido una publicación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), perteneciente al Instituto de Salud Carlos III; en este caso ha sido el número 36, editado en el mes de diciembre, del pasado año 2002.

Este nº 36 de la serie antes citada ha sido elaborado por Antonia Sarría Santamera, quien marca como objetivo del informe el investigar la efectividad de las diferentes estrategias destinadas a incrementar la utilización de los servicios de prevención y promoción de la salud, y pone como ejemplo la evaluación de las estrategias diseñadas y puestas en práctica para el control del cáncer de mama.

Comienza definiendo los conceptos de Salud Pública, Asistencia Primaria y Prevención de la enfermedad, la cual abarca las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de enfermedades, tales como

la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener los avances de éstas y atenuar las consecuencias que producen una vez establecidas.

Se comenta la dificultad de evidenciar los resultados de la implantación de los programas y recomendaciones dirigidas a la prevención de las enfermedades y a la promoción de la salud por múltiples causas, entre las que destaca el que los profesionales sanitarios conocen las guías y recomendaciones preventivas, sin embargo no las transmiten a todos los pacientes; existen tres tipos de dificultades para ello, relacionadas con: los profesionales (falta de tiempo, distracción por otros problemas,...); con los pacientes (costumbres, formación,...); y con el propio sistema sanitario (carga asistencial, dispersión territorial,...).

A guisa de ejemplo, como queda dicho, para evaluar la efectividad de las estrategias en un determinado terreno se tomó el estudio de la eficacia de las mamografías en la detección del cáncer de mama.

En el Anexo I que figura al final del texto aparecen tabulados los 45 estudios que se han incluido en el informe, detallando: los datos de cada uno, con descripción de las intervenciones, el número de muestras, porcentaje de mamografías y los comentarios oportunos.

En el texto se comentan los métodos empleados, se describen las distintas estrategias y se comentan y discuten los resultados, de todo lo cual se extraen ocho conclusiones y se proponen cuatro recomendaciones.

De las Conclusiones se deduce que tanto las intervenciones que implican a la participación de la comunidad o los programas poblacionales, como las que incluyen planes de calidad total o incentivos financieros, son estrategias que consiguen una alta participación de las mujeres. Por otra parte, las intervenciones desarrolladas a partir de centros sanitarios obtienen resultados semejantes a los conseguidos con la atención habitual, mientras que aquellas que se organizan a partir de los seguros asistenciales producen resultados muy bajos.

Las Recomendaciones no parecen ser importantes ni novedosas; consisten en subrayar que las actividades preventivas son complejas, por lo que es necesario que incluyan diversos subcomponentes; además, deben incorporar a la comunidad e incluir cambios organizativos para alcanzar una elevada participación en estos programas.

ALBERTO GIRÁLDEZ

* * * *

Biotechnologies in developing countries: present and future. volume 3: regional and subregional co-operation, and joint ventures. Albert Seasson. UNESCO. — Publishing 2000.— 1103 págs.

El Dr. Albert Seasson es Doctor en Microbiología por la Universidad de París (1967). Desde 1979 está participando, desde puestos de responsabilidad, en UNESCO. Sus primeras publicaciones científicas y profesionales reflejan un interés particular por la tríada Biología – Medio Ambiente – Desarrollo de los pueblos.

Los antecedentes de la publicación que se comenta se sitúan en 1991 con la publicación de *Biotechnology in perspective: socio-economic implications for developing countries*. Las obras inmediatamente relacionadas con la publicación, que ahora comentamos, son el Volumen 1º, donde una reseña regional y nacional de la situación; el volumen 2º, que lo dedica a presentar la situación de cooperación internacional, y este tercer volumen, donde sitúa el estado del Arte en la cooperación regional y subregional, de forma que la tres obras son de referencia para entender la cooperación en el área de la biotecnología en y con los países en vías de desarrollo.

Este tercer volumen que comentamos, considera el área Latinoamericana y del Caribe, Asia y el Pacífico; los Estados Árabes y África, en los correspondientes cuatro apartados. En cada uno de ellos, se considera el estado de la cuestión en el tema: compañías biotecnológicas, estrategias de investigación y comercialización; propiedad intelectual... para después presentar y valorar actividades de cooperación en programas regionales y bilaterales.

Se presentan centenares de actividades en un elenco exhaustivo de programas implicados en el tema, de forma que la obra es de referencia obligada para conocer el estado de la cuestión y la evolución que ha tenido en el tiempo la cooperación en el tema. Considera los antecedentes de

los diferentes programas, las vicisitudes implicadas en la cooperación y los éxitos más significativos en cada actividad.

Se trata, en definitiva, de una obra excelente, de referencia para la cooperación en el importante tema de las biotecnologías.

ANTONIO MONGE

* * * *

Las Aguas Minerales en España. Visión histórica, contexto hidrogeológico y perspectiva de utilización. —Baeza Rodríguez Caro, J., López Geta, J. y Ramírez Ortega, A.—2001.— Madrid.— Instituto Geológico y Minero de España.— ISBN: 84-7840-424-4; 454 págs.

Este interesante libro, iniciado con motivo del 150 aniversario de la creación del Instituto Geológico y Minero de España, por la reina Isabel II, contiene una amplísima información de todos los balnearios y plantas envasadoras actualmente activas, en los que además de su situación geográfica y datos técnicos, muestra los análisis y características físico-químicas de las aguas minerales. También, en cada Comunidad se presentan unas listas con todas las captaciones inactivas de las que el Instituto Geológico y Minero de España tiene datos de su situación y facies química.

El primer capítulo del libro está dedicado a los antecedentes históricos, en los que se manifiesta la evolución de los conocimientos sobre el uso de las aguas minerales, que actualmente continua con un gran auge, tanto en los balnearios como en las plantas envasadoras; el segundo se ocupa del Instituto Geológico y Minero de España y de las aguas minerales; el tercero trata de los conocimientos geológicos e hidrogeológicos de las aguas minerales en España; el cuarto de sus aspectos legales y administrativos; el quinto de los aspectos técnicos y económicos de las aguas minerales y el sexto de las aguas minerales en las siguientes Comunidades Autónomas, que se citan por orden alfabético: Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla-la Mancha, Castilla y León,

Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco y La Rioja.

La obra, que está escrita por especialistas y expertos profesionales en los diversos temas que se abordan en este libro magníficamente editado e ilustrado, se completa con un Anexo que incorpora el procedimiento de tramitación para la declaración y aprovechamiento de aguas minerales en algunas Comunidades Autónomas, la Evolución Cartográfica e Inventario de las aguas minerales de España en el Instituto Geológico y Minero de España, un CD-ROOM con una amplia información sobre el inventario de las manifestaciones hidrominerales en España y además un mapa geológico escala 1:250.000, en el que están situados todos los puntos activos con la señalización de su facies química.

M^a CARMEN FRANCÉS

* * * *

Problemas Farmacoterapéuticos. Guía para su prevención y resolución— Jiménez Torres V., Font Noguera I. y Climente Martí M. — 2003. — Valencia, AFAHPE.— ISBN: 607-7730-8. 1 hoja. 201 págs.

La constante evolución que la Farmacia Hospitalaria va experimentando ha motivado la publicación de este libro. Su contenido y valor, agradable y elegante por su presencia y simpático por su claridad, queda perfectamente definido por los mismos autores en el primero de sus apartados.

Como ya expresan en su presentación, el objetivo principal de su publicación es el de “*promover la normalización de la farmacoterapéutica, en su metodología, desde el punto de vista del paciente y del proceso farmacoterapéutico*”.

Metodología aplicada a la integración, por parte del farmacéutico, a la asistencia individual del paciente, fundamentada en el mejoramiento del proceso farmacoterapéutico.

El contenido de la obra se distribuye a través de IX capítulos de los que seguidamente se hace un breve comentario de sus contenidos.

Capítulo I. Hace referencia a “*problemas básicos*” aplicados al proceso farmacoterapéutico, tipos de errores en la medicación, así como a los que directamente se relacionan con el medicamento y sus posibles reacciones.

Capítulo II. Capítulo ciertamente interesante por cuanto en él, a través de numerosas tablas, algoritmos de *identificación de pacientes con problemas relacionados con los medicamentos*, de gestión y errores que pudieran aparecer, se orienta a los problemas farmacoterapéuticos en la práctica clínica. Se incluye seguidamente un apartado sobre la “evaluación de resultados” para finalizar con otro dedicado a la responsabilidad, tanto del profesional como del paciente.

El **capítulo III** trata de la documentación relacionada con los problemas farmacoterapéuticos. Se inicia con la “*historia clínica*” y los apartados que lo comprenden. Se incluye en él una extensa “hoja individualizada de monitorización farmacoterapéutica” que recoge todos los puntos que facilitan actualizar todas las incidencias relacionadas con el medicamento aplicado.

El **capítulo IV** se refiere a la “*mejora de proceso farmacoterapéutico*”. Se basa esencialmente en tratar de mejorar la calidad del método clásico de aplicación del medicamento a través del ciclo: implantación de la gestión del proceso, seguimiento y consolidación del mismo.

En este amplio capítulo se comentan todos los puntos clave, con diagramas y adecuados criterios de evaluación, que configuran todo el proceso de mejoramiento.

El **capítulo V** se refiere a la “*documentación individualizada de la monitorización aplicada al paciente*” a través de diversos apartados: pacientes, tipos de errores de medicación y los relacionados con el medicamento, morbilidad fármaco terapéutica, valoración clínica, resultados, etc. Se incluyen tablas de aplicación utilizados en el hospital en el que trabajan los autores de la presente obra.

El **capítulo VI** pasa ya a “*casos prácticos*” en los que se hace un seguimiento del paciente con los subcapítulos que definen y dan carácter al proceso desarrollado durante el tratamiento del paciente.

En el “*corolario*”, **capítulo VII**, se hace una breve referencia de los criterios que sobre la atención farmacéutica tiene implantado el Hospital Universitario Dr. Peset, basados en los tres puntos clave para la actuación farmacéutica hospitalaria: validación de la prescripción fármaco terapéu-

tica, seguimiento farmacoterapéutico-clínico del paciente y comunicación interactiva con el equipo multidisciplinar.

Capítulo VIII. La “*bibliografía*” tanto básica como especializada, con sus 182 citas, se ajusta sobradamente a los diversos apartados que conforman el contenido de toda la obra. Resulta completa y cuidada, y permite ampliar con facilidad cualquiera de las cuestiones en sus propias fuentes.

Finalmente, se ordena en el **capítulo IX** el “*índice analítico*”, seguido de dos anexos que relacionan las tablas y figuras incluidas en la publicación.

He aquí un libro perfectamente adaptado a las necesidades de un sanitario de nuestro tiempo. Obra completamente actual, tanto en su orientación general como en los detalles monográficos, que cubre perfectamente su propósito.

Si se tiene en cuenta que esta publicación se puede considerar como el resultado del trabajo realizado durante años por un equipo de especialistas y que encierra un gran número de datos inéditos y de orientación fármaco terapéutica, se llega a la conclusión de que es un libro de gran trascendencia y debe ser una obra de constante consulta en un Servicio Farmacéutico de Hospital. Obra recomendable, por tanto, para todos aquellos, por mínimo que sea su interés en el área sanitaria de Farmacia Hospitalaria.

En resumen, se trata de un libro muy bien hecho, tanto intelectual como materialmente, que honra, podríamos decir, a los autores del mismo, y que indudablemente resultará muy útil en este campo de la Farmacia Hospitalaria.

EUGENIO SELLÉS

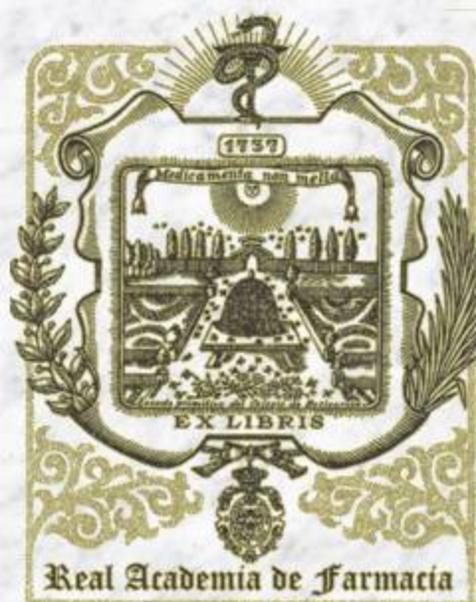
Fe de Erratas

— Anales nº 1, pág. 215. Donde dice DOÑA JOSEFINA SAN MARTÍN BACAICOA: *Cuvas Jiménez*, debe decir:

DOÑA JOSEFINA SAN MARTÍN BACAICOA: *Cuvas Balnearias y Climáticas. Talasoterapia y Helioterapia*. Armijo Valenzuela, M. y San Martín Bacaicoa, J.. Edit. Complutense. Madrid, 1994

DON SEGUNDO JIMÉNEZ.

En la pág. 216. Donde dice DON MANUEL CALVO HERNANDO Y DON SANTIAGO GRAIÑO KNOBEL: *Ciencia y Tecnología en 2001.....* Debe decir: *Ciencia y Tecnología en 2001* por D. Manuel Calvo Hernando y D. Santiago Graiño Knobel.



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

www.ranf.com