

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

JORDI SANS I SABRAFEN

L'EXERCICI DE LA MEDICINA
ENTRE LA MORT INEVITABLE I LA
RECERCA DE LA IMMORTALITAT

FONAMENTS BIOLÒGICS

BARCELONA
2000

L'EXERCICI DE LA MEDICINA
ENTRE LA MORT INEVITABLE I LA
RECERCA DE LA IMMORTALITAT

FONAMENTS BIOLÒGICS

This One



94T9-C35-OJW0

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

L'EXERCICI DE LA MEDICINA ENTRE LA MORT INEVITABLE I LA RECERCA DE LA IMMORTALITAT

FONAMENTS BIOLÒGICS

Conferència pronunciada per
JORDI SANS I SABRAFEN
en la sessió extraordinària
de la Secció de Ciències Biològiques
el dia 28 de novembre de 2000

BARCELONA
2000

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Sans i Sabafren, J.

L'exercici de la medicina entre la mort inevitable i la recerca de la immortalitat : fonaments biològics

ISBN 84-7283-544-8

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques

II. Títol

1. Envel·liment — Aspectes genètics 2. Longevitat

3. Medicina — Innovacions

612.68

© Jordi Sans i Sabafren

© 2000, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: novembre de 2000

Tiratge: 1.000 exemplars

Text revisat lingüísticament pel Servei de Correcció de l'IEC

Compost per Víctor Igual, SL

Carrer de Còrsega, 237, baixos. 08036 Barcelona

Imprès a Altés, SL

Carrer de Cobalt, 160. 08907 L'Hospitalet de Llobregat

ISBN: 84-7283-544-8

Dipòsit Legal: B. 47731-2000

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o de la Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

*Quant en sap el peix de l'aigua
on neda tota la vida?*

ALBERT EINSTEIN

Introducció

A les portes ja del nou segle, s'està produint una autèntica allau d'informació i d'opinions en relació amb la influència que la nova, potent i imprevisible tecnologia pugui tenir sobre la salut de les persones, sobre la prevenció i el guariment de les seves malalties, sobre la prolongació del període de benestar de la gent gran i la corresponent reducció cronològica de la fase precària d'envelliment, i sobre l'allargament progressiu de la durada de la vida. Els més agosarats s'atreveixen fins i tot a anunciar que es pot arribar a aconseguir la immortalitat, pretensió que no deixa de ser el repte més expressiu de l'arrogància dels coneixements humans enfront dels principis biològics que continuen presidint les anomenades *lleis de la naturalesa i de la vida*. Amb aquesta munió de progressos, d'inquietuds i de temptacions predictives, l'exercici de la medicina, tot i que continua força fidel als principis tradicionals, no deixa d'experimentar canvis sensibles que es tradueixen en pràctiques, disposicions i actituds que influencien de forma important amplis vessants de la seva praxi. Perquè no deixa de ser evident que l'home cada cop sap més sobre la biologia de la vida, fins al punt de poder manipular-la genèticament. Pot generar nova vida en una proveta, intervenir en diverses formes de reproducció, aconseguir l'obtenció de cèl·lules de diferents òrgans a partir d'embrions i arribar a seleccionar el naixement de nous éssers mitjançant la clonació. D'altra banda, la societat viu d'esquena a la mort, jutja cada cop més la mort com un fracàs i procura postergar-la al màxim, assumint com un triomf la cultura del trasplantament i de la substitució dels teixits i dels òrgans per nous teixits o per pròtesis artificials. La societat arriba a creure que la tecnologia pot arribar a solucionar tots els seus problemes de salut i quan se li

parla d'endarrerir o d'evitar la mort no li sembla ja una utopia més o menys absurda i inabastable. Fa temps que, en aguda expressió de Sanz Ortiz (*Medicina Clínica*, 1999, 112, p. 380-383), l'home utilitza el verb ressuscitar per al·ludir a les maniobres de recuperació de la fallida cardiorespiratòria, sense adonar-se que, amb aquesta expressió, iguala el poder de la tecnologia al de Déu. Mentrestant, a l'estiu de 1999, en el port de Palma de Mallorca, un neurocirurgia dona les ordres oportunes a un petit robot perquè pugui operar un pacient neuroquirúrgic a l'Hospital Clínic de Barcelona, i a l'Hospital de la Pitié Salpêtrière de París un cirurgia cardíac realitza un *by-pass* sense obrir el tòrax i mitjançant també tècniques robotitzades. La nanoelectrònica, diagnòstica i potser terapèutica, basada en la detecció de nanosenyals emesos per molècules i captats per precisos nanosensors, integrats en sistemes informàtics, està, així mateix, en vies de desenvolupament i ens podrà, tal vegada, assabentar sobre alteracions nanopatològiques prèvies a la presentació de les manifestacions que configuren els macrodiagnòstics actuals. Emergeix, cada vegada amb més força, un nou corrent de pensament conegut per *recerca imperativa* (Callahan, *New England Journal of Medicine*, 2000, 342, p. 654-656), corrent que predica que la mort ja no és inevitable car, tot i que per si mateixa no pot ser eliminada, és, la gran major part de vegades, la conseqüència última d'un conjunt de malalties que hom pot prevenir i combatre. Es tracta, doncs, diuen aquests corrents de pensament, d'anar derrotant, una a una, totes i cadascuna d'aquestes malalties. És lògic deduir les conseqüències que aquesta forma de procedir pot comportar en la disposició de molts clínics per prosseguir la seva lluita a ultrança fins al final. Estem, doncs, davant el fet, certament transcendent per a la humanitat, que s'està elaborant una nova visió mèdica de la vida i de la mort. El projecte del genoma humà, la primera fase del qual s'acaba de donar a conèixer oficialment, és la principal eina en la qual confia la nova ciència mèdica perquè es desenvolupin en la pràctica totes aquestes noves teories.

La vida i la mort

En el decurs d'aquest treball se'ns fa necessari recordar l'obvietat que l'home és mortal. No hi ha cap cas publicat de no-mort. Totes les vides que hi ha hagut i que hi ha, han tingut i han de tenir el seu últim minut i el seu últim segon. La mort forma part de la vida i per això ajudar a morir és una de les missions fonamentals del quefer mèdic assistencial que, per damunt de tot i amb tot, té, com a obligació prioritària, defensar la vida. La mort, a més, s'arriba a produir inevitablement en absència de malaltia i d'accident. Qualsevol vida humana, fins i tot la més afortunada genèticament, és molt excepcional que sobrepassi la utòpica barrera dels cent deu anys. La persona més vella,

avui dia, és un home japonès que supera ja el rècord de la francesa Jeanne Calment, de cent vint-i-dos anys (Robine i Allard: *Validation of exceptional longevity*, Odense Univ. Press, Odense Denmark, 1999).

La condició finita de la vida és una realitat que fins ara s'havia mantingut com a veritat indiscutible i que ningú no s'havia atrevit a qüestionar i encara menys a desafiar. La vida es manté gràcies a una homeostasi o equilibri de la funció de diferents òrgans vitals com són el cor, els pulmons, els ronyons i el fetge. En un adult jove la capacitat compensadora de tots aquests òrgans és de quatre a deu vegades superior a la que es requereix per mantenir la vida i representa, doncs, una valuosa reserva per afrontar les conseqüències de qualsevol malaltia o amenaça externa. Aquesta reserva declina al llarg del temps i després dels trenta anys, edat a partir de la qual es produeix un augment exponencial de la mortalitat, que arriba a doblar-se cada vuit anys, a compàs de la disminució de la capacitat funcional dels òrgans vitals (Fries, *New England Journal of Medicine*, 1980, 303, p.130-135). Es tracta de fets biològics que determinen límits a la durada de la vida. La mort es produeix fatalment quan s'arriba a una incapacitat irreversible per mantenir l'homeostasi en els límits vitals.

La durada de la vida

Durant el segle xx s'ha produït un espectacular allargament de la durada de la vida. A començament d'aquest segle la mitjana de vida als Estats Units era aproximadament de quaranta-set anys i des d'aleshores ha anat augmentant progressivament uns trenta anys més fins a situar-se al voltant dels setanta-cinc anys (Fries, *New England Journal of Medicine*, 1980, 303, p. 130-135). Si ens concretem a Catalunya, l'esperança de vida era tan sols de 35 anys l'any 1900 fins a arribar a 78,5 anys el 1995, passant pels 54 anys el 1930 (Laporte, *Rev. Reial Acad. Med. Cat.*, 1998, 12, p. 37-47). L'esperança de vida d'una dona es pot ja avui dia situar al voltant dels vuitanta anys, mentre que la de l'home, un xic més curta, supera ja de llarg els setanta anys. Remarca Fries que a una dona de raça blanca de setanta anys li queda encara una mitjana de vida de catorze anys i que a un home de la mateixa edat li queda així mateix onze anys més de mitjana de vida. A Catalunya, i a partir dels seixanta anys d'edat, l'esperança de vida per a homes i dones, valorats conjuntament se situava als 82,4 anys l'any 1995. Tot aquest espectacular progrés es deu fonamentalment a la disminució de les morts prematures, i més concretament a la important davallada de la mortalitat infantil que es registrava a començament de segle. La principal causa de mort prematura són ara els accidents, els quals són responsables de més de la meitat de morts que es presenten abans dels quaranta anys. Al llarg del segle l'esperança de vida des del naixement s'ha incrementat al ritme de 0,33 anys per any i a partir dels seixanta-cinc anys

i des del 1970, 0,12 anys per any. Naturalment que aquesta prolongació de la vida que s'ha registrat en els països més desenvolupats i que ha anat acompanyada d'una important disminució de les taxes de natalitat i de fecunditat, ha condicionat un ràpid i notable envelliment del conjunt de la població. En un treball més recent, el mateix Fries (*Vaccine*, 2000, 18, p. 1584-1589) posa de manifest que des del 1980 l'esperança de vida per a les dones de més de seixanta-cinc anys ha augmentat solament mig any i opina que en els pròxims anys la durada de vida s'anirà allargant, doncs, molt lentament. Destaca el fet, que passa fàcilment inadvertit, que l'esperança de vida per a ambdós sexes, a partir dels vuitanta-cinc anys, és de 6,1 anys i no ha canviat significativament en els darrers vint anys. De totes maneres i més recentment encara (*Nature*, 2000, 405, p. 789-792), Tuljapurka i col·laboradors han evidenciat que en els estats que integren el G7 (Canadà, França, Alemanya, Itàlia, el Japó, Gran Bretanya i els Estats Units), els quals són els més industrialitzats del món, s'observa que, durant els últims cinquanta anys la disminució de la mortalitat s'ha mantingut a un ritme notablement constant, contràriament a les expectatives que en presagiaven un alentiment. En aquests estats sembla que l'esperança de vida en els pròxims anys superarà les previsions oficials, circumstància que pot comportar una càrrega econòmica previsiblement diferent de l'oficialment calculada.

Fries subratlla, així mateix, com la corba de supervivència, a mesura que han anat disminuint les morts prematures que conferien un pendent descendent a la corba, s'ha anat rectangularitzant, de manera que s'ha registrat una progressiva aproximació d'aquesta corba a la teòrica ideal que es produiria en el cas que es poguessin eliminar aquestes morts prematures. Suggereix que estadísticament, i solament en condicions ideals, l'edat mitjana de la mort podria arribar a situar-se a prop dels vuitanta-cinc anys. En aquestes condicions, un 66 % de morts esdevindrien entre els vuitanta-un i els vuitanta-quatre anys, i un 95 % entre els setanta-set i els noranta-tres anys. La corba, per descomptat, no pot arribar a ésser completament rectangular. Amb tot, és clar que si es prescindeix de la mort violenta traumàtica, des de començament de segle l'àrea que allunyava la corba inicial de la ideal, abans esmentada, s'ha anat reduint, fins i tot en un 80 %.

Tot aquest progrés s'ha aconseguit mitjançant la progressiva disminució de les morts produïdes per malalties agudes i molt especialment, per les infeccioses. Així, a Catalunya (Laporte, *Rev. Reial Acad. Med. Cat.*, 1998, 12, p. 37-47) en els darrers anys no hi ha hagut un sol cas de poliomielitis, ni de verola, ni de diftèria, i s'ha produït una davallada notable de la morbiditat per tos ferina, tètanus, parotiditis, rubèola, febre reumàtica i xarampió, el qual està també pràcticament eliminat. Així mateix, la tuberculosi ha disminuït notablement. Les pneumònies i moltes altres complicacions sèptiques urinàries i de molt diversos orígens i localitzacions se superen ara regularment. Malgrat

tot, emergeixen noves infeccions com la sida i altres, més freqüents en determinats àmbits geogràfics, que plantegen nous reptes, els quals es van afrontant, més o menys, amb noves mesures.

Actualment són les malalties cròniques les responsables de més del 80 % de les morts, i d'entre totes, cal destacar les malalties vasculars arterioscleroses, el càncer, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la diabetis i la cirrosi. Aquestes i algunes altres, com l'osteoartritis i les artritis en general, són també responsables de discapacitat i de la disminució de la qualitat de vida en general. A mesura que hom aconsegueix posposar la presentació d'aquestes malalties cròniques, mitjançant, per exemple, la disminució o l'eliminació del consum de tabac, el control de la hipertensió o bé a través de la vigilància que aconselli el coneixement de la predisposició genètica, és lògic esperar que es pugui anar allargant la vida humana. Si, a més a més, el progrés mèdic aconsegueix augmentar el nombre de doblaments de les cèl·lules i alentir la lenta degeneració dels òrgans, es pot pensar que la durada de la vida pugui superar els límits que la lògica estadística actual està presagiant.

Amb tot, en arribar aquí i malgrat que estem referint fonamentalment els progressos científics que es produeixen en el nostre món desenvolupat, no podem silenciar, com després esmentarem, que l'esperança de vida amb bona salut (índex DALE, que després referirem), que segons el darrer informe de l'OMS de juny del 2000 és per als espanyols de 72,8 anys i per als japonesos, que ocupen el primer lloc de la llista, de 74,5 anys, a Sierra Leone és encara medieval, de tan sols 25,9, i que hi ha encara tretze estats, d'entre els cent noranta-un membres de l'OMS, que la tenen de menys de trenta-cinc anys, trenta-dos de menys de quaranta anys i cinquanta-un de menys de cinquanta anys, esperança de vida que és similar a la que es registrava als Estats Units fa ja un segle, sense comptar que alguns grups socials nord-americans, pertanyents a poblacions urbanes pobres, tenen un estat de salut força dolent, més propi d'un país en desenvolupament que no d'un país ric industrialitzat.

El coneixement biològic del procés d'envelliment

El procés d'envelliment ha suscitat, des de sempre, la màxima atenció de tots els sabers mèdics i científics en general. La limitació de la durada de la vida i la declinació de totes les facultats amb el pas del temps obeeix, sens dubte, a lleis biològiques que encara estem lluny de conèixer, però que, a poc a poc, es van esbrinant. Com després anirem veient, cada cèl·lula humana no gonadal és portadora, ensems, de vint-i-tres cromosomes provinents de la mare, amb una dotació de DNA, i d'altres vint-i-tres cromosomes, amb la seva corresponent dotació de DNA, provinents del pare. Les cèl·lules disposen, doncs, d'un capital genètic i els teixits d'un capital de cèl·lules que s'ha

d'anar renovant perquè els teixits no envelleixin i morin. L'obligada renovació s'ha de poder fer lògicament a partir de la divisió de les cèl·lules que van integrant els diferents teixits. Però és clar que si aquesta divisió, que condiciona la supervivència, no anés associada a la duplicació prèvia de cada una de les cadenes de DNA, mitjançant el procés de síntesi, que té lloc a l'anomenada *fase S* de cada cicle de reproducció cel·lular (cicle mitòtic), les cèl·lules resultants de cada una de les divisions reduirien a la meitat la dotació de DNA de les cèl·lules precursoras originàries amb el consegüent i progressiu empobriment genètic de totes les cèl·lules i de tots els teixits. Es tracta, doncs, de disposar d'un procés d'autoperpetuació que permeti mantenir en les cèl·lules filles les mateixes dotació i qualitat genètica de les cèl·lules mares. I aquest meravellós procés obeeix a lleis que estan esculpides en zones determinades del mateix material genètic. Així la vida s'esgota quan les estructures genètiques, que governen les necessàries divisions, van minvant a compàs del temps. Arriba un període en el qual les cèl·lules perden la capacitat de dividir-se i amb aquesta pèrdua els teixits perden també la capacitat de renovar-se. Els éssers moren perquè els teixits moren. Sembla que hi ha un nombre finit de doblaments cel·lulars vinculat a la durada de la vida pròpia de cada espècie. Els biòlegs, en voler estudiar els mecanismes que intervenen en aquestes divisions, es valen d'unes cèl·lules del teixit conjuntiu que es denominen fibroblasts. Identifiquen fibroblasts i els cultiven, observant aleshores, en efecte, que els fibroblasts normals experimenten un nombre limitat de divisions cel·lulars (aproximadament cinquanta), esgotades les quals entren en un estat de senectut i d'aturament definitiu del creixement.

En un recent estudi de Ly i col·laboradors (*Science*, 2000, 287, p. 2486-2492) es posa de manifest que el mecanisme de l'envelliment comporta la presentació d'un progressiu increment d'errors de la maquinària mitòtica de les cèl·lules que entren en divisió, ja a partir d'una fase força precoç com és el període postreproductiu de la vida. Aquesta disfunció comporta canvis cel·lulars que determinen el fenotip propi del procés d'envelliment que, en l'aspecte extern i de variacions internes fàcilment detectables de les persones, es manifesta amb una disminució del greix subcutani, la pèrdua o l'emblanquiment del cabell i l'aparició, entre d'altres molt diverses expressions, d'anomalies cardiovasculars i esquelètiques. Els canvis cel·lulars comporten danys derivats de l'oxidació vinculada a processos metabòlics i generats també per la inestabilitat del genoma, fenòmens tots molt complexos, però que anem coneixent cada vegada més, essent, en aquest sentit, particularment interessant la funció dels anomenats *telòmers*, dels quals ens ocuparem tot seguit.

Quant als canvis morfològics cel·lulars, aquests mateixos autors han efectuat un important estudi dels fibroblasts en divisió tant de persones joves com d'adults de mitjana edat, de persones grans i de pacients afectats de progeria de Hutchinson-Gilford. A diferència dels nuclis normals de les persones jo-

ves, les persones grans i les afectades de progèria presenten nuclis multilobulats, contorns nuclears irregulars i una elevada proporció de cèl·lules amb múltiples nuclis, fenomen aquest equivalent a la micronucleació dels limfòcits, que augmenta amb l'edat. Aquests fibroblasts anòmals mostren, així mateix, un percentatge més elevat de DNA4n (dotació quadriplicada de DNA) i que està d'acord amb el major nombre de cèl·lules binucleades que s'observen també en el microscopi. L'estudi mitjançant sondes de RNA missatger de sis mil gens humans els permet, a més, identificar-ne seixanta-un que regulen la proliferació i la diferenciació cel·lulars. Aquests seixanta-un gens els classifiquen en dos grups principals, amb relació, d'una banda, a la seva implicació en la progressió del cicle cel·lular i, de l'altra, a la seva intervenció en el manteniment i la remodelació de la matèria extracel·lular. Sembla així evident que, amb els anys, es van produint alteracions dels gens que intervenen en la divisió cel·lular i que aquestes alteracions comporten anomalies estructurals i mutacions pròpies del fenomen de l'envelliment. Es tracta, a més, de patologies cromosòmiques que comencen ja a manifestar-se en fases relativament precoces de la vida i que determinen la presentació de disregulacions en els gens vinculats a l'osteoporosi, malaltia d'Alzheimer, osteoartritis, etc. Aquesta disregulació va augmentant a mesura que tenen lloc noves rondes de divisió cel·lular.

Un dels mecanismes que semblen més importants en el procés de l'envelliment i la mort de les cèl·lules és el vinculat a unes estructures integrades per nucleòtids, anomenades *telòmers*, i que se situen en els extrems dels cromosomes (Kim i col·laboradors, *Science*, 1994, 266, p. 2011-2015, i Buys, *New England Journal of Medicine*, 2000, 342, p. 1282-1283). Els telòmers són necessaris perquè es mantingui la integritat dels cromosomes. En els humans estan formats per una seqüència de sis nucleòtids (TTAGGG) que es repeteix uns pocs centenars o fins i tot milers de vegades. Es disposen com un barret en els extrems dels cromosomes per protegir aquests extrems cada vegada que les cèl·lules es divideixen. Aquesta divisió cel·lular va acompanyada, en efecte, de l'erosió dels telòmers i determina el seu escurçament. Els telòmers, doncs, van disminuint de longitud a compàs de les divisions cel·lulars, fins al punt que aquesta longitud es constitueix en una mena de rellotge biològic que regula la durada de la vida de les cèl·lules normals. Amb l'escurçament dels telòmers els cromosomes esdevenen inestables. Aleshores les cèl·lules que pateixen aquest procés no solament perden la capacitat de dividir-se, sinó també la de sobreviure i moren immerses en un procés d'apoptosi o mort cel·lular programada. L'exhauriment dels telòmers governa, doncs, els límits de la vida cel·lular. Els telòmers de les cèl·lules de la pell i de la sang són més curts que els de les cèl·lules germinals i perden de quinze a quaranta nucleòtids per any. El nombre de divisions cel·lulars correlaciona bé amb la longitud inicial dels telòmers, que perden de cinquanta a dos-cents nucleòtids amb cada divisió cel·lular, de manera que quan arriba la senectut algunes cèl·lules han perdut

uns quatre mil nucleòtids. Però hi ha una diferència fonamental entre aquest model de cultiu propi de les cèl·lules normals i el de les línies cel·lulars de les cèl·lules canceroses i de les germinals i embrionàries. Les cèl·lules germinals i embrionàries i el 80 % de cèl·lules canceroses, a diferència de les cèl·lules normals, estan dotades de la capacitat de sintetitzar l'enzim telomerasa que restitueix la dotació de telòmers de les cèl·lules que es divideixen. La telomerasa està composta per RNA i material proteic. Aquest RNA posseeix, ensem, nucleòtids que són complementaris dels nucleòtids que integren els telòmers i per un procés de transcripció reversa elabora, a partir de la seva seqüència, una còpia de DNA que es fusiona a l'extrem 3' del cromosoma. La telomerasa, en restituir els telòmers, confereix a aquestes cèl·lules el singular privilegi de la immortalitat que, en el cas de les cèl·lules canceroses, es manté fins que aconseguen matar l'hoste. Precisament per això, i en un altre aspecte, és d'una gran importància teòrica poder aconseguir compostos que bloquegin i inhibeixin l'activitat de la telomerasa amb la consegüent provocació d'apoptosi de les cèl·lules tumorals. A la inversa, i en determinades malalties cròniques, com la cirrosi hepàtica, la possibilitat que es mantingui un elevat temps de renovació cel·lular dels teixits normals, mitjançant la reactivació de la telomerasa, pot constituir una important aportació terapèutica. Sigui com sigui, telòmers i telomerasa estan estrictament vinculats a la vida de les cèl·lules i les persones que pateixen un prematur envelliment, com succeeix en la progèria, manifesten un pronunciat escurçament dels telòmers. La telomerasa ha estat designada com l'enzim de la immortalitat, si bé hom sap que la seva acció és més complexa que la de determinar únicament la restitució dels telòmers, ja que, per exemple, activa el protooncogen c-myc, circumstància que pot comportar el risc de càncer (Wang, *Nature*, 2000, 405, p. 755-756). La transcendència que aquests fets puguin tenir en el procés de la durada de la vida i de l'envelliment és encara una incògnita i suscita el màxim interès científic.

Són també força interessants els estudis que està suscitant la biotecnologia de la clonació en relació amb la problemàtica de l'envelliment. Recordem, tot i que amb brevetat i esquemàticament, que en les descripcions inicials de la clonació el nucli de la cèl·lula d'un individu es transfereix a un òvul desproveït de nucli, d'un segon individu. El blastòcit derivat d'aquesta fusió s'implanta a l'úter d'un tercer individu de la mateixa espècie i es desenvolupa així un quart individu que neix amb característiques pràcticament idèntiques (els bessons monozigots no són exactament idèntics) a les del primer individu donant del nucli. El nucli és, en efecte, portador del missatge genètic que, mitjançant aquest procediment, es transmet al nou-nat, tot i que amb diferències minoritàries aportades pel DNA mitocondrial (genoma mitocondrial) de l'òvul desnucleat i d'altres diferències derivades de mutacions, recombinacions cromosòmiques, etc. L'òvul desnucleat és així fecundat asexualment per aquest nucli, sense la intervenció de l'espermatozou masculí. En el cas

concret de l'ovella Dolly els nuclis de cèl·lula de la glàndula mamària d'una ovella adulta de sis anys varen ésser fusionats amb òvuls desnucleats, i per tant desproveïts del DNA nuclear, d'una altra ovella (Wilmut i col·laboradors, *Nature*, 1997, 385, p. 810-813). Els blastòcits resultants varen ésser implantats en una tercera ovella mare portadora i al cap de cinc mesos va néixer la Dolly. Cal precisar que, teòricament, també hom podria haver fusionat els nuclis de les cèl·lules de la glàndula mamària de l'ovella donant amb els òvuls desnucleats de la mateixa ovella i aconseguir així una més autèntica clonació. Amb tot, en la descripció que segueix ens adaptarem a l'esmentat model publicat per Wilmut i col·laboradors.

Un punt d'especial transcendència de tot aquest procés de clonació era esbrinar si les cèl·lules de Dolly eren o no més joves que les de l'ovella adulta de sis anys, donant del nucli. Es tractava, en efecte, de precisar, fins on fos possible, si la clonació era o no capaç de revertir l'envelliment i restaurar les cèl·lules somàtiques a un estat fenotípic de joventut. Si això succeís, els éssers podrien arribar teòricament a perpetuar-se a través de successives clonacions que recuperarien cada vegada la joventut cel·lular. En relació amb el cas de la Dolly es mesurà la longitud dels seus telòmers i es comprovà que eren més curts que els que li haurien de correspondre d'acord amb la seva condició de nouvat i d'una longitud compatible amb l'edat de sis anys que tenia l'ovella de la qual s'havien extret les cèl·lules de la glàndula mamària (Shields i col·laboradors, *Nature*, 1999, 399, p. 316-317). L'ovella filla, l'ovella Dolly, no era, doncs, més jove que l'ovella donant de la informació genètica.

Però el 28 d'abril d'aquest any 2000, Lanza i col·laboradors han publicat un treball que desperta noves expectatives (*Nature*, 2000, 288, p. 665-669). En el seu estudi els animals clonats han estat sis vaques, i les cèl·lules donants portadores del nucli fecundat no provenien de la glàndula mamària sinó que es tractava de fibroblasts, els quals, per la seva morfologia, pel seu potencial de doblament cel·lular i per la longitud dels telòmers, eren senescents, vells. Tot i així les sis vaques nascudes, a diferència del que havia esdevingut a l'ovella Dolly, evidenciaven característiques cel·lulars expressives d'haver revertit l'envelliment dels fibroblasts originals. Els fibroblasts de les noves vaques eren més joves que els dels seus progenitors genèticament idèntics, en poder-se demostrar que posseïen un major potencial de divisió i uns telòmers més llargs.

Tot i que no es pot vaticinar si la longevitat dels nous animals correspondria efectivament a la que teòricament marca la longitud dels telòmers i altres paràmetres de rejuveniment que evidencien els seus fibroblasts, el fet que mostra aquest treball és que el procés de clonació ha aconseguit esborrar, en aquestes cèl·lules, determinats signes d'envelliment, troballa que permet deduir que possiblement s'ha aconseguit que la supervivència teòrica de les cèl·lules pròpies de les vaques filles pugui ser superior a la previsible de les cèl·lules de les vaques mares.

Fem un petit incís per subratllar que aquest tipus de clonació que acabem d'explicar ha de diferenciar-se del procés d'obtenció de diferents teixits a partir d'embrions. Les cèl·lules mare pertanyents a embrions aconseguits mitjançant aquesta clonació suara esmentada o d'embrions que no han estat utilitzats en tractaments de reproducció assistida, posseeixen una capacitat generadora pluripotent, en el sentit que, si se sotmeten a la influència de factors que estimulin aquesta capacitat, poden generar diversos teixits (muscular, ossi, cartilaginós, neuronal, etc.) aptes per al trasplantament, per reparar, doncs, determinades mancances d'aquests teixits en diverses malalties i deficiències.

Amb tot el que acabem d'esmentar hem d'imaginar la possibilitat de situacions humanes que fins ara s'han jutjat com d'autèntica ciència-ficció i que anem a expressar de manera molt esquemàtica seguint el procés descrit en el cas de l'ovella Dolly. L'Alba és una dona de seixanta anys. Se li extreuen fibroblasts de la seva pell i d'aquests fibroblasts se n'obté el nucli. Disposem aleshores de nuclis dels fibroblasts de l'Alba, els quals són portadors de tot el seu codi genètic, codi que li confereix el seu físic extern i totes les seves característiques funcionals i psicològiques que han estat fins ara úniques i irrepetibles. Sense cap mena de relació sexual, sense que intervinguin, doncs, espermatozous de cap home, el nucli dels fibroblasts de l'Alba es transfereix a l'òvul prèviament enucleat, sense nucli, doncs, de la Isabel. Aquest conjunt així fusionat s'implanta a l'úter de la Maria i és així com, al cap de nou mesos, la Maria dona a llum, sense, insistim, fecundació sexual, a la nena Victòria, la qual és un nadó que genèticament és pràcticament idèntic a l'Alba, amb les diferències minoritàries aportades pel genoma mitocondrial de l'òvul enucleat de la Isabel i per la presentació addicional de diferències genètiques inevitables que es produeixen en els mateixos bessons monozigots. Però resulta, a més a més que, a través de tot aquest procés, les cèl·lules de la nouanada Victòria han recuperat joventut; són, doncs, més joves que les cèl·lules de seixanta anys de l'Alba. La Victòria, d'acord amb aquestes troballes, potser pot viure uns altres seixanta anys. En el món, doncs, hi ha un nou ésser, la Victòria, que no és més que una nova Alba, quasi idèntica en tot a l'Alba, amb la diferència que continuarà vivint potser trenta anys més, quan l'Alba original s'hagi mort als noranta anys, que és l'edat pròpia de l'esperança de vida que més o menys li correspon d'una manera natural. La Victòria, filla de la Isabel i de la Maria és, doncs, com una nova Alba que, mitjançant la clonació, ha superat els límits de la durada de vida que la naturalesa li havia prèviament reservat. I tot plegat sembla un conte que no deixa de ser una increïble representació de l'apassionant apropament de l'home a la immensa i meravellosa realitat de les lleis que governen la vida. Tot plegat no deixa de ser el coneixement progressiu dels fonaments i dels principis de la mateixa vida, dintre d'aquesta sublim unitat còsmica en la qual, per cert, coincidim tant els

éssers vius com els components anomenats inanimats, els quals, si se'ns permet dir-ho de passada, hom considera generalment que estan suposadament desproveïts de consciència.

El coneixement del genoma humà

En el context de l'espectacular esforç científic que s'està portant a terme per conèixer, cada cop amb més precisió i profunditat, les claus biològiques que governen la vida i la salut de les persones, l'estudi del mapa genètic, desenvolupat a través dels projectes del Genoma Humà i Celera, la primera fase dels quals s'acaba de donar a conèixer, ocupa un lloc preferent. Són, en efecte, molt fonamentades les esperances que desperta la seva previsible transcendència en el diagnòstic, la prevenció i el tractament de molt diverses malalties. És lògic presagiar que tota la nova informació que es vagi generant sobre les diverses funcions dels gens ja seqüenciats pugui repercutir, en un futur potser no llunyà, en la millora de la qualitat i de la durada de la vida.

A la manera d'un breu resum dirigit al lector que necessiti informar-se, sembla oportú recordar que totes i cadascuna de les cèl·lules humanes estan dotades, com dèiem abans, de quaranta-sis cromosomes, vint-i-tres dels quals provenen de la mare i els altres vint-i-tres, del pare. Lògicament les cèl·lules sexuals que s'han d'aparellar disposen només de vint-i-tres i constitueixen l'excepció. Els quaranta-sis cromosomes configuren l'anomenat *genotip diploide* i els vint-i-tres de les cèl·lules gonadals de cada sexe (que s'ajunten en el procés de la reproducció per sumar els quaranta-sis de totes les restants cèl·lules somàtiques) configuren el *genotip haploide*. La totalitat dels vint-i-tres cromosomes que constitueixen el genotip haploide, emmagatzemen al voltant de vuitanta mil gens, els quals estan, doncs, repartits entre tots aquests vint-i-tres cromosomes en nombre molt variable en cada cromosoma de manera que, per exemple, el cromosoma 22, que és el primer cromosoma humà que es va seqüenciar, l'any 1999 (Dunham i col·laboradors, *Nature* 1999, 402, p. 489-495), porta uns 545 d'aquest suposat total de vuitanta mil. Els gens estan constituïts per DNA, el qual està integrat fonamentalment per una filera llarguíssima d'agrupacions de quatre nucleòtids constituïts essencialment per bases proteiques, púriques i pirimidíniques (adenina, guanina, citosina i timina) que es van repetint i repetint en seqüències diferents segons quins siguin els respectius gens que configuren. Aquesta llarga filera de seqüències d'aquests quatre nucleòtids constitueix una cadena de DNA. La unió de la dotació de DNA distribuïda al llarg dels vint-i-tres cromosomes derivats d'un sexe amb la dotació de DNA estesa per tots els vint-i-tres cromosomes provinents de l'altre sexe, constitueix el genotip diploide dels quaranta-sis cromosomes de les cèl·lules no sexuals. Es calcula que existeixen en cada cadena

uns tres bilions de parelles de bases proteiques (l'adenina s'aparella amb la timina, i la citosina amb la guanina). Tota aquesta estructura, complexa i senzilla a la vegada, és la portadora del nostre codi genètic, de tal manera que la seqüència de les bases o nucleòtids pròpia de cada gen és la que determina la seqüència dispositiva dels vint aminoàcids que formen part de les diverses i específiques proteïnes del cos humà. I és així com el missatge genètic, nascut en aquestes simples i complicades seqüències de nucleòtids que formen les cadenes de DNA i que anomenem *gens*, es tradueix en els trets externs o fenotípics de cada persona, determinant el color dels ulls i les característiques facials i corporals de tota mena que ens individualitzen. Naturalment que d'aquests gens i de cada funció d'un o d'uns dels vuitanta mil, depenen també totes les funcions metabòliques i tot el nostre fisiologisme. Per tant, en aquests gens també es pot llegir la predisposició a presentar determinades malalties de base hereditària, les quals depenen ja d'un sol o bé de múltiples d'aquests milers de gens i estan en relació o no amb la incidència concomitant d'altres factors no genètics, els quals, així mateix, poden afavorir o desencadenar la mateixa patologia, com el tabac o d'altres de naturalesa alimentària, ambiental, etc.

La iniciativa del Projecte del Genoma Humà fou empresa en el Congrés dels Estats Units l'any 1988 (Collins, *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, p. 28-37). Es decidí aleshores destinar tres bilions de dòlars a càrrec del Departament d'Energia (DOE) i de l'Institut Nacional de la Salut (NIH), amb la finalitat d'endegar un projecte d'estudi del genoma humà que hom va calcular que podia durar uns quinze anys. La data oficial del seu inici és l'1 d'octubre de 1990. La durada s'ha escurçat espectacularment a compàs del progrés tecnològic. Tant el DOE com l'NIH calcularen contribuir en l'elaboració del 60-70 % del projecte, tot confiant que la resta l'assumiria l'acció conjunta i coordinada d'altres estats, principalment Gran Bretanya, França i el Japó. Actualment hi estan involucrats més de mil científics de tot el món. Paral·lelament la companyia Celera Genomics, dirigida per Craig Venter, també ha desenvolupat el seu propi projecte amb la intenció inicial de patentar i comercialitzar els resultats que aconseguixin.

El mapa genòmic s'ha quasi completat i s'estan ara donant a conèixer les seqüències dels nostres gens, així com la composició genètica de cada cromosoma. Abans hem esmentat que s'ha desxifrat ja la composició genètica del cromosoma 22, de la qual s'ha dit, molt encertadament, que integra el primer capítol del llibre dels gens, autèntic llibre de la vida, que pot canviar moltes de les nostres percepcions actuals sobre la salut i les malalties. Al cromosoma 22 s'han vinculat unes vint-i-set patologies entre les quals es compta la leucèmia mieloide crònica i dues malalties congènites, la síndrome de Di George i la neurofibromatosi. Hom pensa, que en aquest cromosoma es pot també trobar el gen involucrat en la presentació de l'esquizofrènia. Representa solament entre l'1,6 % i l'1,8 % del genoma humà.

Tot just ara, el 18 de maig de l'any en curs, s'ha donat a conèixer (Hattori i col·laboradors, *Nature*, 2000, 405, p. 311-319) la seqüència completa del cromosoma 21, que ocupa, doncs, el segon lloc, per ordre cronològic d'esbrinament. El cromosoma 21 és el més petit dels nostres autosomes i disposa tan sols de 225 gens, la meitat aproximadament dels que té el 22. Si hom suma l'aportació dels dos gens arribem a superar poc més del 2 % del genoma, fet que permet sospitar que el genoma disposi, tal vegada, només d'uns quaranta mil gens, xifra que seria molt inferior a la de vuitanta mil gens que fins ara s'ha considerat com més probable. Quant a les malalties relacionades amb aquest cromosoma, la primera que se'n acut, perquè des de 1959 sabem que hi està vinculada (Lejeune i col·laboradors, *C. R. Acad. Sci.*, París, 1959, 248, p. 1721-1722), és la trisomia pròpia de la síndrome de Down, tot i que les mutacions de catorze dels seus gens s'han relacionat, així mateix, amb altres processos com una varietat precoç de malaltia d'Alzheimer, l'esclerosi lateral amiotròfica, la síndrome pluriglandular autoimmune, l'homocistinúria, certs tipus de sordesa hereditària, etc. La pèrdua de l'heterozigositat de regions específiques d'aquest gen s'ha observat també en diversos tumors sòlids com, per exemple, càncers de cap i coll, de mama, de pàncrees, d'esòfag, de pulmó etc., circumstància que indica que en aquest cromosoma hi pot haver, almenys, un gen supressor. De la mateixa manera, la disminució de la incidència dels tumors sòlids en la síndrome de Down és possible que indiqui que un increment de la concentració d'alguns d'aquests gens pot protegir aquests pacients de certs tumors.

Amb tot el que acabem d'esmentar en relació amb aquesta recent descoberta del mapa genòmic complet dels dos primers cromosomes, hom pot deduir clarament la transcendència que assolirà l'estudi de la totalitat del genoma humà. Existeixen més de quatre mil defectes que es transmeten mitjançant herència dominant, recessiva o lligada al sexe. Aquestes malalties genètiques hereditàries afecten l'1 % de la població i representen més del 5 % del total d'ingressos hospitalaris pediàtrics. En els darrers anys s'han pogut identificar gens vinculats a la presentació d'alguna d'aquestes malalties hereditàries, com la fibrosi quística del pàncrees o mucoviscidosi, distròfia muscular de Duchenne, malaltia granulomatosa crònica, etc.

Però al costat d'aquestes malalties monogèniques, que estan, doncs, vinculades a un sol gen i que representen una part petita, tot i que important de la patologia, hi ha un conjunt de malalties cròniques que afecten més d'un 10 % del total de la població adulta, i que presenten un component genètic important, amb la circumstància que aquest component no està concretat en un sol gen, sinó en diversos i múltiples gens. A diferència dels trastorns monogènics, en els quals del 25 al 50 % dels familiars de primer grau presenten un tret patològic, en les malalties d'origen poligènic els trets patològics no solen afectar més del 5 o 10 % dels familiars de primer grau. Entre aquestes malalties crò-

niques, amb important impacte en la salut de la població adulta, es compten la hipertensió essencial, la diabetis *mellitus*, la gota, la cardiopatia coronària, l'esquizofrènia i d'altres malalties com malformacions bastant comunes representades per l'espina bifida, cardiopaties congènites, paladar ogival, etc.

En moltes de les malalties cròniques poligèniques suara esmentades es dóna, a més, una etiologia multifactorial. Així, per exemple, una petita proporció de coronariopaties es deu al defecte genètic únic propi de la hipercolesterinèmia familiar que s'hereta de forma autosòmica dominant i que en els Estats Units afecta una de cada cinc-centes persones, però en la gran majoria de pacients, la coronariopatia és d'origen complex i hi intervé no solament la interacció de diversos gens, sinó també la influència d'altres factors externs com el tabac, l'alimentació i d'altres malalties, així mateix de base poligènica, com són la hipertensió i la diabetis. Àdhuc en malalties provinents de l'alteració d'un sol gen com, per exemple, el dèficit de α_1 -antitripsina, es dóna també la nociva influència de factors ambientals, representats en aquest cas concret pel tabac.

Cal esmentar que així mateix existeixen variacions genètiques significatives en relació amb la diversa resposta que es registra enfront a determinats fàrmacs com la isoniazida, els antidepressius tricíclics, etc. En aquests darrers anys s'estan fent també nombrosos progressos en el coneixement de gens que influeixen la carcinogenosi i que poden facilitar la presentació de les malalties canceroses quan s'interaccionen entre si i amb d'altres factors ambientals com el tabac i l'alimentació. La identificació de les mutacions dels gens BRCA 1 (Miki i col·laboradors, *Science*, 1994, 266, p. 60-71) i BRCA 2 (Wooster i col·laboradors, *Nature*, 1995, 378, p. 789-792) en la incidència hereditària de certs càncers de mama i d'ovari, ha estat una aportació molt important. L'evidència que el càncer és una malaltia de base genètica és actualment molt clara, tot i que els factors ambientals són molt més determinants en la presentació de les diverses localitzacions. En un interessant i recent treball del 13 de juliol d'aquest any 2000 (Lichtenstein i col·laboradors, *New England Journal of Medicine*, 2000, 343, p. 78-85), efectuat amb noranta mil persones bessones de Suècia, Dinamarca i Finlàndia, s'evidencia que en el conjunt de casos de càncer colorectal, de mama i de pròstata, el factor hereditari intervé en una proporció que oscil·la entre el 26 i el 42 %, i que la seva influència, en el desencadenament d'aquestes localitzacions, és clarament inferior a la dels factors ambientals, circumstància d'altra banda ja coneguda i admesa arran de molts altres treballs previs. En el cas concret del càncer de mama, per exemple, es considera que el 73 % d'influència és ambiental i solament el 27 % genètica. Crida l'atenció que el càncer amb major influència hereditària sigui el de pròstata, amb un risc que arriba al 42 %. En canvi, en la leucèmia i el càncer d'estómac, de pulmó, de pàncrees, d'ovari i de bufeta d'orina es registra una molt limitada heretabilitat. Fins i tot en els bessons monozigots la concordança per les localitzacions més freqüents no arriba al 15 %. S'ha de ser, doncs, molt prudent en la valoració de la im-

portància real de l'aportació del mapa genètic i l'estudi de la funció dels diversos gens en el desenvolupament no solament del càncer, sinó també d'altres malalties evidentment multifactorials.

No ens podem estendre més, però també no deixa de ser molt expressiu en relació amb la importància pràctica que pot tenir la progressiva identificació dels gens i de les seves funcions, el recent aïllament dels dos gens que intervenen en la presentació de certs casos familiars rars d'herència autosòmica dominant de malaltia de Parkinson de començament juvenil (Lücking i col·laboradors, *New England Journal of Medicine*, 2000, 342, p. 1560-1567). Un d'aquests dos gens codifica la proteïna α -synucleina que s'acumula en cèl·lules cerebrals de pacients amb malaltia d'Alzheimer i malaltia de Parkinson. Amb el coneixement del control genètic de determinades proteïnes cerebrals es poden esbrinar aspectes de diverses malalties neurodegeneratives com l'esmentada malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Huntington i l'atàxia espinocerebel·losa. Més recentment s'ha identificat un altre gen, anomenat *parkin*, les mutacions del qual s'han identificat així mateix en un 50 % aproximadament de famílies afectades d'una varietat de malaltia de Parkinson amb herència autosòmica recessiva, que sol presentar-se entre els set i els cinquanta-vuit anys, tot i que els trenta anys és l'edat de major incidència.

Cal precisar també que, malgrat que tots els humans tenim els mateixos gens, la seqüència d'aquests gens mostra variacions en cada individu. Precisament, la gran variabilitat del material genètic que s'observa entre les persones determina que hi hagi marcades diferències tant en les característiques físiques (talla, color dels ulls i altres trets corporals) com en les psíquiques, que les distingeixen i identifiquen a primera vista. Es calcula que un de cada mil dels nucleòtids del DNA és variable, una proporció que, si es té en compte que aquest nostre DNA està integrat per tres mil milions de nucleòtids, suposa que poden existir més de tres milions de llocs variables, amb combinacions específiques per a cada persona. Aquesta munió de possibles combinacions condiona que no existeixin dos individus que siguin iguals. Les variants que es produeixen són, doncs, degudes a canvis en la seqüència d'un o pocs nucleòtids i s'anomenen SNP (*single nucleotids polymorphisms*) (Collins, *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, p. 28-37). Alguns d'aquests SNP són bastant freqüents mentre que d'altres es troben en poques persones. D'altra banda poden ser, així mateix, determinants en la susceptibilitat a presentar determinades malalties (càncer, cardiopaties, etc.) o bé en les diferents respostes individuals que es registren amb un determinat fàrmac. Vet aquí, doncs, un exemple de l'enorme quantitat d'aspectes que es donen en l'estudi del genoma humà i que, d'una manera o d'una altra confluiran en l'adquisició de nova informació diagnòstica i terapèutica, transcendents per a la nostra salut. En aquest sentit és força expressiu l'enorme esforç econòmic que s'està desenvolupant per identificar en els prò-

xims mesos uns tres-cents mil SNP i poder-ne localitzar més de cent cinquanta mil d'una forma precisa en el genoma. Tinguem present que, més que la seqüència fixa de bases del genoma, seran les variants d'aquesta seqüència les que afectaran sobretot la pràctica de la medicina. Estem just al començament.

Per acabar, em sembla adient remarcar el gran interès que pot tenir, completada ja la primera fase del Projecte del Genoma Humà, endegar un altre projecte, el Projecte Proteòmic Humà, el qual fa al·lusió a l'estudi de la composició proteica de les cèl·lules (Bradbury, *The Lancet*, 2000, 356, p. 50). El proteoma cel·lular és, en realitat, més complex que el genoma, ja que el nombre d'aminoàcids que integren les proteïnes és de vint, clarament superior al reduït nombre de nucleòtids que integren el DNA. Cada tipus cel·lular expressa un model diferent de composició proteica, que canvia, a més, amb el temps i que pot proporcionar una informació equivalent al d'un autèntic escàner molecular, el qual pot permetre aprofundir en la detecció d'anormalitats que són, en realitat, autèntics marcadors de, per exemple, diverses varietats de càncer. Aquest catàleg de proteïnes permetrà, així, la millor selecció d'aquests marcadors i ensembles de veritables punts diana per a la terapèutica. Considerant que hi ha dos-cents cinquanta tipus cel·lulars humans i que cada un expressa al llarg del temps diferents subproteomes, és obvi deduir que la complexitat de la seva anàlisi serà certament impressionant.

Amb el que acabem de mencionar és fàcil deduir que, tot i que és molt el camí que està fet, falta un llarg trajecte per recórrer. Perquè, com hem dit abans, el mapa genètic ens proporciona informació sobre la seqüència dels gens, sobre la seva ubicació, però ens falta saber, de la gran majoria, quina és la seva funció i com interaccionen entre ells. D'altra banda, aquest coneixement no significa que estem a prop del tractament efectiu de les malalties que en deriven. Actualment, la patologia d'origen genètic a penes gaudeix de possibilitats terapèutiques i el que estem ara aconseguint són sobretot millores en la seva prevenció i el seu diagnòstic. Alguns defectes metabòlics poden ésser controlats mitjançant l'administració de l'enzim o proteïna, però encara no podem substituir el gen defectuós pel gen normal, tot i que s'està experimentant sense parar i que s'estan obtenint substancials progressos. Així mateix, l'obtenció de diverses proteïnes, mitjançant enginyeria genètica, representa una evident millora en la terapèutica de diversos processos, com la diabetis, l'hemofília, etc., a més de la valuosa aportació terapèutica dels factors de creixement, dels interferons, etc.

En la 109 Shattuck Lecture presentada el 8 de maig de 1999 en l'Annual Meeting of the Massachusetts Medical Society, Francis Collins, el director del Projecte del Genoma Humà, ha relatat una expressiva suposició del que podia ser un hipotètic cas mèdic observable el 2010, d'aquí, doncs, deu anys. Diu que John, un graduat de vint-i-tres anys, és referit al seu metge perquè presenta una xifra de colesterol de 255 mg per decilitre, detectada en el curs d'un examen mèdic efectuat en relació amb la seva contractació laboral. Es

troba molt bé, però, durant sis anys, ha fumat un paquet de cigarrets diàriament. A través d'un programa informàtic, el seu metge s'assabenta que hi ha una història clara paterna d'infart de miocardi i que el pare de John va morir als quaranta-vuit anys. Per tal d'obtenir més informació sobre el risc que pugui tenir John de contraure una malaltia coronària o altres malalties, hom decideix practicar-li una bateria de tests genètics que són ja abastables l'any 2010. Se li practiquen primer quinze tests genètics que ofereixen informació de les malalties davant les quals es poden aplicar estratègies preventives. Fins i tot John consenteix que se li practiquin, a més, deu tests més que detecten malalties que encara no es poden beneficiar de mesures preventives. En una setmana es disposa dels resultats i John es reuneix amb un metge i una infermera genetistes per valorar les malalties que per a ell presenten un risc que difereix substancialment del de la població general. Com la majoria de pacients subjectes a la pràctica d'aquestes proves, John s'interessa tant pel risc relatiu com per l'absolut de patir aquestes malalties que potencialment l'amenacen.

John aprèn que els tests genètics no sempre donen males notícies. Els seus riscos per contraure càncer de pròstata i malaltia d'Alzheimer són reduïts, perquè és portador de variants de baix risc dels diversos gens que se sap el 2010 que contribueixen al desenvolupament d'aquestes malalties. Però, en canvi, John queda preocupat per l'evidència que té un risc elevat de contraure malaltia coronària, càncer de còlon i càncer de pulmó. Enfrontat amb la realitat de les seves dades genètiques, accepta aleshores portar a terme un canvi de comportament en relació amb les exigències de la seva salut. Vol, en efecte, reduir, fins on sigui possible, els riscos específics que presenta. I troba que és molt el que se li pot oferir. El 2010 el terreny de la farmacogenòmica ha germinat i se li pot prescriure un règim de fàrmacs profilàctics basat en el coneixement de les dades genètiques personals i amb l'objectiu de reduir apreciablement els nivells de colesterol i el risc de malaltia coronària. El risc de patir càncer de còlon pot ser obviat amb l'endegament d'un programa de colonoscòpia anual a partir dels quaranta-cinc anys i la predisposició a presentar càncer de pulmó també la contraresta mitjançant la decisió de deixar de fumar.

Francis Collins ens adverteix, a través d'aquest exemple, que en els pròxims deu anys, si bé continuarem progressant, els beneficis que aconseguirem es limitaran a tenir un major coneixement dels riscos de contraure malalties, coneixement que ens permetrà únicament l'adopció de mesures més documentades per a la seva prevenció. Dóna a entendre, amb això, que encara estem lluny de poder interferir amb tractaments de base genètica, tant pel que fa a aquesta disposició a emmalaltir com en l'evolució natural de les malalties un cop ja iniciades.

És clar que tots aquests coneixements condicionaran problemàtiques de tota mena, sovint molt complexes, com ara de tipus ètic, jurídic, social i econòmic, que no ens pertany aquí analitzar.

Cap a la reducció de la morbiditat i a l'escurçament del període de senectut

Com subratllàvem abans, superada favorablement la lluita contra moltes malalties agudes, les malalties cròniques esdevenen responsables de la gran majoria de morts i també d'una encara més elevada proporció de casos de discapacitat. L'arteriosclerosi, sigui en forma de malaltia coronària o cerebral, el càncer, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, l'osteoartritis, la diabetis i la cirrosi són ara les principals amenaces per a la nostra salut.

Cada individu que venç una malaltia aguda, que abans amenaçava molt seriosament la seva vida, és un candidat, en efecte, a contraure un procés crònic i contribuir a engruixir, amb discapacitats i les consegüents despeses, la càrrega social. La circumstància ha determinat una massiva necessitat de serveis de tota mena, sobretot per a l'acollida de la gent cada vegada més gran i que sovint està mancada de capacitat mental i física.

Davant aquesta realitat evident emergeix amb força la voluntat de la ciència mèdica d'evitar, posposar, controlar i dominar, tant com sigui possible, la gran majoria d'aquestes malalties cròniques. És evident, a més, que el més recent increment de l'esperança de vida s'ha d'atribuir ja al millor control d'algunes d'aquestes malalties cròniques, com, per exemple, les malalties vasculars mitjançant el tractament de la hipertensió i la disminució de l'hàbit de fumar. La supressió del tabac també redueix la presentació de les malalties respiratòries cròniques. Atès, emperò, que la durada de la vida solament es pot anar millorant molt i molt lentament, un dels principals objectius actuals ha d'ésser més la disminució de la morbiditat que, fins i tot, la de la pròpia mortalitat. Es tracta d'augmentar la qualitat de vida i de posposar sobretot la presentació de les malalties cròniques, tot i que se'n persegueixi el desitjable i molt més difícil guariment.

En aquest sentit, James F. Fries de la Universitat de Stanford ha introduït amb força els conceptes de compressió de la morbiditat i de la senectut (*New England Journal of Medicine*, 1980, 303, p. 130-135). El nombre de discapacitats pot disminuir si es comprimeix la morbiditat mitjançant la demora del seu inici en relació amb l'edat i sobre la base de considerar com relativament fixa la presentació teòrica de la mort. Es tracta d'allargar al màxim el final de la vitalitat adulta i aconseguir que la malaltia aparegui cada vegada més tard. És, d'altra banda, difícil de preveure que la medicina aconseguixi en el futur augmentar, així mateix, el nombre de divisions cel·lulars i alentir el declivi dels diferents òrgans i sistemes.

Altrament es considera també que la disfunció prematura del cor, dels pulmons, dels músculs i de les articulacions deriva més d'una mancança d'ús que no d'una utilització abusiva. Corre i no estiguis aturat, aconsella ara el cardiòleg. Diu el mateix Fries que si la pèrdua de la reserva funcional d'un òr-

gan va a compàs de l'edat, l'exercici d'aquest òrgan esdevé una autèntica estratègia per modificar el procés del seu envelliment. Les malalties cròniques s'afegeixen a l'edat per incrementar la minva d'aquestes reserves. Però el pes de l'edat no s'ha de considerar ni de molt immo­dificable. El rendiment que pugui tenir als setanta anys per a la marxa un corredor de la maratón és molt superior al que pot tenir una persona de la mateixa edat que no ha practicat aquest esport. Es tracta d'un rendiment que va disminuint amb l'edat, però a un ritme clarament inferior en els que en continuen practicant. És ben evident que les variacions individuals en relació amb les diverses facultats que evidencien les persones desborden clarament les estrictament imposades per l'edat. L'edat, diu Fries en aquest mateix sentit i tornant al corredor de la maratón, és menys important que l'entrenament. I observacions similars poden fer-se en relació amb altres facultats que també poden beneficiar-se de l'entrenament, com la memòria, trets de la intel·ligència i altres repercussions en la salut derivades del beneficiós efecte de l'exercici. Es tracta de recerques, doncs, que tenen més a veure amb les característiques dels grups d'individus que no amb les de la població en general ni amb les imposicions de l'edat en si, i evidencien que l'exercici de l'autonomia personal influeix decisivament en el manteniment de la salut. La vida així es pot arribar a mantenir, fins poc abans que s'acabi, amb les facultats físiques, intel·lectuals i emocionals força ben conservades, en un procés d'autèntica compressió reductora del període de senectut.

El mateix grup de la Universitat de Stanford, en un treball més recent, d'abril de 1998, i molt ben estructurat (Fries i col·laboradors, *New England Journal of Medicine*, 1998, 338, p. 1035-1041) exposa els resultats del seguiment de 1741 universitaris d'entre els 2841 fitxats a la Universitat de Pennsilvània entre 1939 i 1940 i estudiats després el 1962, el 1976, el 1980 i altres diverses vegades fins a arribar al 1994, amb una mitjana d'edat que era de quaranta-tres anys el 1962 i de setanta-cinc anys el 1994. Estudien tant la discapacitat acumulada com la longevitat en funció de la possible incidència de tres factors que poden influir en el risc: índex de massa corporal, pràctica o no d'exercici físic adequadament mesurat i condició de fumador o de no fumador. Com a paràmetres de valoració s'inclouen un índex de discapacitat, elaborat pels mateixos autors, la necessitat d'ús de serveis mèdics i el nombre de malalties cròniques que s'adquireixen, entre les quals consideren l'osteoartritis, la lumbàlgia, l'osteoporosi, les cardiopaties, la hipertensió, l'ictus, la diabetis, el càncer i les malalties pulmonars. Demostren que les persones que viuen amb un teòric risc més baix en relació a fumar, pes i exercici, inicien la discapacitat a una edat més avançada que aquelles que assumeixen més risc. Presenten, en efecte, nivells de discapacitat acumulada i de discapacitat a qualsevol edat més baixa, amb xifres que estadísticament són molt significatives. L'esforç personal que desenvolupen, doncs, els individus amb la finalitat

de reduir els riscos que poden amenaçar la seva salut, determina que es puguin posposar les seves potencials discapacitats, cosa que representa una autèntica compressió del seu període de disfunció vinculat a la senectut (Fries, *Vaccine*, 2000, 18, p. 1584-1589).

Com a demostració força expressiva de la tendència a valorar, cada cop més, la durada de la vida en funció de la seva qualitat, l'OMS acaba de publicar (juny 2000), com referíem abans, l'esperança de vida dels nens nascuts el 1999 en els seus cent noranta-un estats membres, utilitzant l'índex DALE (*Disability Adjusted Life Expectancy*), que equival als anys d'existència que hom pot calcular amb manteniment d'una bona salut. A títol informatiu i fora del marc estricte d'aquest apartat, cal subratllar que Espanya ocupa el cinquè lloc amb els 72,8 anys abans esmentats, seguida molt de prop per Itàlia (72,7 anys) i Grècia (72,1 anys). Només precedeixen els espanyols el Japó (74,5 anys), Austràlia (73,2 anys), França (73,1 anys) i Suècia (73 anys). Gran Bretanya ocupa el lloc 14 amb 71,7 anys, Alemanya el 22 amb 70,4 anys i els Estats Units el 24 amb 70 anys, referits, insistim, a anys de bona salut i no d'esperança de vida total. Pot així afirmar-se que, entre tots els ciutadans dels països industrialitzats, els dels Estats Units, no solament moren abans, sinó que també passen més temps malalts i invàlids. Hi afegim que Xina ocupa el lloc 81 amb una mitjana de 62,3 anys, Rússia el 91 amb 61,3 anys i l'Índia el 134 amb només 52,3 anys. S'observen, a més, notables diferències entre els dos sexes de manera que, per exemple, en tots els vint països les dones viuen de dos a tres anys més. Als Estats Units hi ha, així mateix, una diferència de 5,1 anys. Finalment, resulta colpidor assenyalar que la probabilitat de mort prematura que es registra en els països de l'est europeu és similar a la dels habitants de l'Àfrica subsahariana i és, per tant, tres vegades superior a la que s'observa en els països industrialitzats del món occidental (Sen i Bonita, *The Lancet*, 2000, 356, p. 577-582).

La recerca imperativa i la immortalitat

És evident que estem immersos en una societat que és en gran part hedonista, que viu d'esquena a la mort i que fins i tot vol negar-la. Per a molts morir és una desgràcia que succeeix als altres, és un fet llunyà que afecta gent especialment perseguida per la fatalitat. I dintre d'aquest context, molts científics, aferrats al poder de la ciència, arriben a considerar la mort com una humiliació, com un fracàs, com un afront a l'orgull humà. D'altra banda, és també un fet evident, sobretot en les unitats intensives, que els límits que separen la vida de la mort queden sovint difuminats. Quan està mort un pacient o quan es decideix que mori un pacient? Perquè quan el cor es para es pot procedir a la reanimació cardíaca i restablir el batec; quan la respiració s'atu-

ra un respirador mecànic la pot mantenir indefinidament; quan fracassa la diuresi es pot procedir a la diàlisi; quan no es pot menjar, l'habilitació d'una sonda o d'una via vascular pot ser vehicle d'una altra forma d'alimentar. Una persona en coma es pot mantenir viva anys i més anys. El pacient no es mor sinó que el moren. És molt gran el poder de la medicina actual.

Dintre d'aquestes circumstàncies, s'està desenvolupant, a més, un nou corrent de pensament, esmentat ja a la introducció i que s'anomena *recerca imperativa*. Hom considera que el progrés no té final, que la tecnologia ho ha de poder tot i que la mort, ja ho esmentàvem abans, no és inevitable. El metge que participa d'aquesta manera de pensar no deixa, aleshores, de lluitar mai i pot arribar a exercir convençut que ha de preservar la vida per damunt de tot, com un ideal necessàriament superior al de deixar morir en pau pacients d'altra banda irreversibles. L'intervencionisme d'aquests metges pot ser que no s'aturi per quasi cap motiu fins a arribar a caure en l'error de medicalitzar la mort. Es pot fins i tot donar la situació ben paradoxal que el tractament sigui aleshores més difícil de suportar que la mateixa malaltia. Es perllonga més i més la vida i es mor, per tant, molt més a poc a poc. És evident que es genera així una situació de confusió en relació amb el fet de com situar la mort en la vida humana. Val a dir, a manera d'incís que, en aquest sentit, les cures pal·liatives representen un potent antídoto contra aquest model i, a la vegada, un retorn als principis de la medicina tradicional, que continua acceptant que la mort és un fet absolutament natural, que la mort forma part de la vida i que ajudar a morir i respectar la voluntat del pacient és una de les tasques i un dels objectius més importants de la professió mèdica.

La recerca imperativa i la important problemàtica que planteja ha estat recentment comentada per Daniel Callahan del Hastings Center de Garrison (Nova York), en un article molt encertat publicat el 2 de març d'aquest any 2000 (*New England Journal of Medicine*, 2000, 342, p. 654-656). Recorda Callahan l'expressiva opinió del cap executiu del Human Genoma Sciences, William Haseltine, que defineix la mort com un conjunt de malalties previsible i que, per tant, els professionals que participen d'aquest corrent de pensament actuen com una mena de franc tiradors que han d'anar eliminant un a un tots els enemics: primer el càncer, després la cardiopatia coronària, a continuació la malaltia d'Alzheimer, per seguir amb la diabetis, la sida, etc. L'estudi del genoma humà representa en aquest sentit el més recent reforç en aquesta batalla contra la mort i es creu que contribuirà radicalment a millorar les dianes d'aquests franc tiradors. La mort es converteix així en una contingència, en un esdeveniment accidental, i Callahan acaba remarcant que, segons aquesta teoria, la gent mor perquè no té prou cura de la seva salut o perquè descendeix de familiars genèticament malalts o perquè no rep els recursos mèdics que necessita o perquè aquests recursos no es reparteixen equitativament o perquè, quan succeeix, la tecnologia no és prou eficaç per mantenir la

vida (tot i que ho pot ser un any després), perquè la recerca encara no ha arribat a aconseguir determinats guariments que ja s'aniran assolint. La recerca imperativa creu, doncs, que les lleis de la naturalesa humana i biològica en general poden arribar a controlar-se i renuncia inequívocament a jutjar la mort com un fet que ha de produir-se fatalment. Si més no la mort s'intenta posposar sigui com sigui. S'esgoten al màxim les possibilitats de la farmacologia i no es dubta a indicar el trasplantament o la substitució d'òrgans que fallen per d'altres que poden provenir fins i tot d'animals. Les pròtesis artificials i les que s'estan proposant de teixits derivats de cèl·lules mare obtingudes d'embrions i que abans hem esmentat són també l'expressió de procurar mantenir no solament la qualitat de vida, sinó també la mateixa vida per anar allunyant la mort. En aquest sentit, no volem deixar d'esmentar la recent publicació del grup japonès liderat per Akira Onishi sobre el naixement per procés de clonació d'un porquet que els autors anomenen Xena (*Science*, 2000, 289, p. 1188-1190); la clonació de porcs, en efecte, pot ser útil per poder disposar de teixits porcins genèticament modificats i que es puguin, així, emprar per a la pràctica de xenotrasplantaments.

El conflicte, prossegueix Callahan, entre aquesta recerca imperativa, la qual pretén eliminar la mort malaltia per malaltia, i la clínica tradicional, que accepta la mort com una realitat biològica inevitable, és de molt difícil solució. En la praxi de cada dia el nou enfocament es tradueix en un forma de procedir que no solament depèn del convenciment personal dels professionals que així pensen, sinó també d'un ambient molt més global en el qual compten els interessos econòmics vinculats a la indústria tecnològica en general i a la de les multinacionals farmacèutiques en particular. Perquè el poder econòmic és lògic que sintonitzi amb totes aquestes tendències, un poder econòmic que, a més a més, contribueix, sens dubte, a promocionar-les a través de diverses publicacions mèdiques i d'altres mitjans de comunicació. Un exemple ben clar és el que ens proporciona l'actitud terapèutica enfront del càncer. És ja d'entrada bastant clar que molts dels citostàtics que contínuament es van introduint representen una aportació que a penes millora els tractaments anteriors, però que, malgrat això, es promocionen amb gran força econòmica i s'aconsegueix que arribin a consensuar-se en protocols de primera, segona i tercera línia, els quals, iniciats per un o dos grups, s'estenen ràpidament a molts altres centres. S'afavoreix així de forma important que la batalla contra les diverses malalties continuï sistemàticament. En un editorial recent de Marcia Angell —editora en cap del *New England Journal of Medicine* fins aquest juny de 2000— del 18 de maig d'aquest any que porta per títol: «Is academic medicine for sale?», l'autora fa una crítica dels perills que comporta la creixent influència de les multinacionals farmacèutiques en les decisions de la medicina acadèmica i en l'educació dels estudiants de medicina, els quals aprenen a prioritzar excessivament la tecnologia i a considerar,

com remarca textualment Angell, que «per cada problema hi ha d'haver una píndola».

I si hem fet referència expressa a l'editorial d'aquesta gran autoritat científica de la medicina mundial és per explicitar que tots els àmbits de la globalització actual de l'economia i del pensament s'estan movent en la direcció d'imposar com a criteri irrefutable que la tecnologia pot arribar a dominar fins a tal extrem les malalties que patim els homes, que l'ús de les eines de tota mena, farmacològiques i d'altres, que ens proporciona està justificat que arribi on calgui, perquè a través del seu poder poden ser derrotades una a una fins a demostrar a l'home que el seu domini sobre les lleis biològiques de la salut i de la patologia és imparable i que el condueix vers una hipotètica immortalitat.

Consideracions finals

És evident que l'enorme quantitat d'informació de tota mena que ens arriba, sense a penes cap pausa, desborda fàcilment la capacitat humana de seguiment. Aquest desbordament no tan sols afecta els ciutadans que pretenen mantenir una certa cultura global del coneixement, sinó, àdhuc, els mateixos professionals, els quals comproven, sovint amb evident frustració, com cada dia els seus dominis científics, ensems que s'enriqueixen, experimenten segmentacions generadores de petites parcelles que ben aviat s'escapen de les seves possibilitats de control i d'anàlisi profund. El contingut de les noves adquisicions és, a més, moltes vegades d'una gran importància per a tothom, car, com succeeix en el cas de la temàtica de la biotecnologia que ens ocupa, pot influir de manera decisiva sobre els nostres hàbits, la nostra manera de viure i fins i tot sobre aspectes summament transcendents de la nostra salut i de la biologia de la vida en general. Són, a més, força imprevisibles les repercussions pròpiament socials, ètiques, econòmiques i jurídiques que es plantegen i s'aniran plantejant al voltant dels nous descobriments. Els pensadors, crítics, periodistes i lògicament també els polítics, en no poder seguir el ritme de progressió científica i no poder formar-se, aleshores, una opinió vàlida sobre el seu autèntic abast, es veuen obligats a confiar en la majoria d'informes i consells que sorgeixen de la comunitat científica. El poder de la ciència s'imposa així, òbviament, en el conjunt de la societat.

El ciutadà sent parlar de molts avenços i conceptes que no entén i que no pot, doncs, interpretar vàlidament ni calcular-ne l'abast. Sent dir, per exemple, que el coneixement del mapa genètic i de la funció de la munió de gens que l'integren pot condicionar el descobriment d'innovacions diagnòstiques i terapèutiques que poden arribar a interferir la gènesi i el desenvolupament de moltes de les malalties que amenacen les nostres vides. Sent a dir que, en efecte, el coneixement dels gens permetrà relativament ben aviat guarir el càncer i

diagnosticar i tractar amb més eficàcia processos tan temuts i freqüents com l'arteriosclerosi, la demència d'Alzheimer, la diabetis, les pneumopaties cròniques o l'osteoartritis, per citar exemples expressius. Sent, així mateix, com li diuen que l'esperança de vida, ara ja tan afavorida, encara es pot allargar més i més, i tot i que manté una assenyada incredulitat, no deixa de preguntar-se què volen dir certs científics quan s'atreveixen fins i tot a parlar d'immortalitat. Car tot i que és innat en l'home el desig de conservar la vida i que mai és fàcil acceptar la mort, sembla encara obvi i incontrovertible que tant la vitalitat de les espècies com la seva continuïtat necessiten l'existència de la mort. El fet és que ara per ara la mort continua essent inevitable i que en conseqüència l'exercici de la medicina ha de seguir contemplant com a objectiu bàsic no solament el manteniment de la vida, sinó també els requeriments humans i científics força complexos que necessiten les persones que es troben en el període que precedeix la mort o que ja s'estan morint.

Perquè el perill de tot aquest immens progrés és, com remarcàvem abans, que vagi generant una societat cada cop més convençuda que el poder de la ciència i del metge no té a penes límits i que consideri, cada vegada més, com també dèiem a la introducció, la mort com un fracàs. Per aquest camí es pot caure en el gran error d'anar descuidant progressivament la dimensió humana de la mort. La lluita a ultrança pot conduir a una situació en què cada vegada se li preguntin menys al pacient com vol morir i on vol morir, que se li negui així el protagonisme de la seva pròpia mort. És trist pensar, aleshores, que la intel·ligència humana pugui arribar a aquest grau extraordinari de perfeccionament científic i fins i tot vital i que, paral·lelament, es degradi la condició humana en privar les persones de l'exercici de la llibertat en el transcendent moment de morir. Perquè no deixa de ser, en efecte, paradoxal que, en adquirir l'home cada cop més poder sobre les lleis que governen la vida, pugui ensem caure en un procés de progressiva deshumanització, especialment palès quan arriba a interferir el dret elemental que té tota persona a una mort natural, digna i tranquil·la. Seria molt greu que la uniformització d'unes consignes científiques, cada cop més poderoses, ens portés a una despersonalització progressiva de la mort. L'home, amb la intel·ligència que li ha concedit la naturalesa, hauria d'honorar la seva condició d'espècie superior, procurant amb un esforç profund, net i vital que els seus espectaculars descobriments, lluny de minvar el creixement de les seves més nobles capacitats de l'esperit, l'apropessin, més i més, a prendre consciència d'estar integrat en una superba realitat còsmica, la qual està dotada d'una bellesa potser fins i tot més enlluernadora quan la força de l'amor, no solament dóna sentit a les més diverses manifestacions de la vida, sinó que també les enalteix i les situa privilegiadament en el mateix zenit de la creació.

El dia 26 de juny d'aquest any 2000 es presentà oficialment l'esborrany de la seqüenciació del genoma humà, un cop ja llegit al voltant del 97 % del

mapa genètic. Gran part de la humanitat ha celebrat amb joia aquest històric esdeveniment, que permet, ni més ni menys, com hem dit repetidament, esbrinar els secrets biològics més íntims de les nostres vides. Però cal tenir present, també ho hem dit ja, que aquesta fita no deixa de ser solament un graó importantíssim dels molts que encara s'han de pujar per assolir els objectius clars que es pretenen i persegueixen sense desmai. S'ha de tenir present que des del genial descobriment de l'estructura del DNA per Watson i Crick, l'any 1953, fins que Francis Collins, successor del mateix Watson en la direcció del consorci públic del Projecte del Genoma Humà, i Craig Venter, president de l'empresa Celera Genomics, ens han anunciat la pràctica finalització de la primera fase d'aquest increïble estudi internacional, han passat quasi cinquanta anys. I que si bé és veritat que cada vegada és trigarà menys a descobrir nous gens i les seves funcions, hem de ser conscients que, ara per ara, no deixem d'estar en un altre punt de partida, en un altre començament. I mentre continua aquesta vertiginosa i apassionant carrera que l'home ha emprès i que el portarà a governar cada vegada més les lleis de la vida, és evident que durant molts i molts anys l'exercici de la medicina continuarà encara contemplant les malalties i les discapacitats que estan ara afligint la humanitat, tot i que, ensems, anirem assistint a successives victòries que sens dubte ajudaran a reduir i comprimir la morbiditat que se'n deriva. És també lògic presagiar que s'anirà escurçant el període de senectut. Certament, és difícil de vaticinar l'abast que tots aquests guanys i d'altres més o menys previsibles que s'esdevinguin puguin tenir en un possible allargament substancial de la durada de la vida. Perquè quant a la mort, sembla que les lleis de la naturalesa són prou sàvies per contemplar com a necessària la renovació més aviat o més tard, però inexorable, de totes les espècies que habiten aquest món tan i tan meravellós.

En arribar al final de la nostra exposició, i tot i ser conscients que defugim els marcs del present assaig, sentim la necessitat d'expressar la profunda preocupació que produeix el fet, certament vergonyós per a la condició humana, que tots aquests espectaculars avenços, vinculats tan clarament al poder de la nova economia, puguin determinar un progressiu distanciament i una marginació, cada cop més difícil de revertir, dels països que estan inclosos en les àrees del Tercer Món. Perquè malgrat que es parla de globalització, és una realitat flagrant que els nombrosos recursos econòmics que es destinen a totes aquestes inversions no són, ni de lluny, d'abast universal. Kasturi Sen, del Departament of Public Health and Primary Care de la Universitat de Cambridge, i Ruth Bonica, del Noncommunicable Disease and Mental Health Cluster de l'OMS a Ginebra, acaben de publicar, el passat dia 12 d'agost de 2000 a *The Lancet* un documentat i extens treball: «Global health status: two steps forward, one step back», en el qual i entre molts altres fets i aspectes que tenen relació amb l'estudi de l'estat de la salut a tot el món, assenyalen que la

inversió en la investigació i en el desenvolupament de la salut continua centrada en els problemes de salut de solament un 10 % de tots els ciutadans, els quals, a més, formen part de la població més rica, i que únicament un 10 % dels recursos econòmics globals estan destinats al 90 % restant de la població mundial. Es tracta, insisteixen, d'una disparitat reconeguda ja oficialment amb el terme *10/90 desequilibrium*, que requereix una atenció urgent, de manera que el 1997, a instàncies de l'OMS, s'ha creat el Global Health Forum amb la finalitat de redreçar aquesta situació tan anòmla i tan injusta. No es pot, per tant, saludar amb sana joia cadascuna d'aquestes fites històriques ni es pot dir que representen un progrés per a tota la humanitat. Perquè, a la vegada que nosaltres exhibim tota la nostra opulència tecnològica, hi ha milions i milions de persones que continuen matant les mosques amb les mans, milions i milions de persones que s'estan morint de fam i de malalties que la humanitat tecnificada pot ja tractar i eliminar amb mitjans eficaços.

Permetin-nos acabar amb unes paraules pronunciades el dia 4 de juliol de 1994 a la Independence Hall de Filadèlfia per l'admirat intel·lectual i polític txec Vaclav Havel. Diu traduït textualment: «La base del nou ordre mundial ha d'ésser el respecte pels drets humans, que no significa res si no hi ha el respecte vers el miracle de ser, el miracle de l'univers, de la naturalesa, de la nostra pròpia existència. Solament aquell que se sotmet a l'autoritat de l'ordre universal i de la creació, aquell que valora la importància del dret a formar part d'aquest ordre i de participar-hi, pot valorar-se a si mateix, pot valorar els altres éssers i pot, per tant, honorar també els drets d'aquests.»

