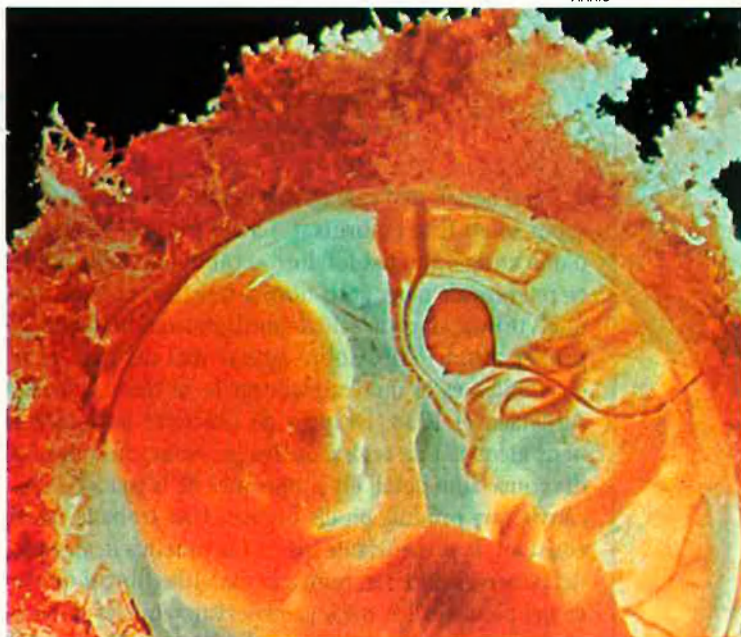


**S**om a l'any 2021. Anna, una nena de 6 mesos va al centre de salut per a una vacunació rutinària. En l'anàlisi genètica que li practica- ren poc després de nàixer amb una mostra de saliva se li havia detectat un risc del 98% de patir diabetis infantil. Com un germà major, havia heretat una combinació de gens que feia les cèl·lules dels illots pancreàtics encarregades de segregar insulina, altament susceptibles a la infecció per un tipus molt similar al que produeix la grip. La infecció per aquest virus desencadena un tipus de resposta defensiva que acaba destruint la imensa majoria d'aquelles cèl·lules, que no tenen cap capacitat per regenerar-se. El germà major d'Anna no tingué tanta sort com ella. Quan tenia tres anys va patir una infecció per aquest virus i quedà diabètic. Afortunadament, aquesta malaltia ja no representava un problema greu com antany. Feia ja nou anys que la medicina disposava d'un remei eficaç. Es tractava d'una forma de teràpia genètica que consistia a injectar davall la pell una petita dosi d'una versió modificada i totalment desarmada del virus de l'herpes. Un equip de biòlegs moleculars havia reprogramat la informació genètica d'aquest microorganisme perquè quan infectara les cèl·lules, en lloc de parasitar-les o destruir-les, hi introduïra un petit fragment d'ADN que contenia els gens necessaris per fabricar insulina i els mecanismes sensors necessaris per segregar-la d'una manera regulada. Amb aquests nous gens actius en un nombre adequat de cèl·lules, l'organisme recuperaria la capacitat de generar la insulina que necessitava. Amb tota probabilitat, Anna no hauria d'arribar a recórrer a aquest tractament. Des de feia tres anys es disposava també d'una vacuna altament eficaç contra el virus causant de la diabetis. La petita Anna estava sana i estèlvia.

Aquell mateix dia, una hora després, un altre xiquet, Tomàs, de vuit anys, va acudir al mateix centre de salut per fer una visita rutinària. A Tomàs li havien diagnosticat fibrosi quística quasi sis mesos abans de nàixer. Els seus pares, que sabien que portaven el gen malalt –des del 2006 la llei obligava a fer l'anàlisi genètica de tots els nadons–, havien decidit tenir descendència i continuar amb l'embarç. Per fortuna, quan Tomàs tenia dos anys va aparèixer un nou tractament que canviaria radicalment les seues expectatives i la seua qualitat de vida. Es tractava d'un esprai que podia ser administrat còmodament per via inhalatòria i que vehiculava còpies sanes del gen responsable de la malaltia. En el passat ja s'havia intentat aquesta mateixa estratègia introduint el gen mitjançant liposomes –una espècie de micros-



ARXIU

**EN UN FUTUR  
PROPER, EL  
DIAGNÒSTIC  
GENÈTIC PRENATAL  
I LA CURACIÓ DE  
CERTES MALALTIES  
AMB GENS  
MODIFICATS PODEN  
CONVERTIR-SE EN  
REALITAT.**

feres de greix– i mitjançant vectors vírics molt similars als microorganismes causants del refredat comú. En tots dos casos s'havia fracassat per culpa de l'escassa eficàcia o l'elevada toxicitat d'aquests dos tipus de vectors. Amb cada inhalació d'aquest nou esprai nasal s'introduïen milions de còpies "sanes" del gen en les cèl·lules que entapissaven l'arbre respiratori i adquirien així la capacitat de segregar un moc normal. A més, l'estructura química del gen havia estat modificada de manera que podia persistir actiu en aquestes cèl·lules durant molts mesos. Aquest tractament estava totalment desproveït d'efectes secundaris i hi havia prou amb tres o quatre inhalacions cada any d'aquell esprai per mantenir la malaltia

sota control.

Les anteriors són dues situacions imaginàries, però que bé podrien ser viscudes pels nostres fills o néts en un futur ben proper. La fibrosi quística és una malaltia paradigmàtica per ataüllar la revolució que s'acosta. El símptoma va sent reemplaçat per la molècula. La persona està malalta perquè ho estan els seus pulmons, però aquests poden haver emmalaltit perquè una determinada proteïna o el gen que la codifica ha patit una alteració. Són les molècules les que emmalalteixen. Avui sabem que la fibrosi quística està produïda per un defecte en una proteïna de la membrana cel·lular que s'encarrega de regular el pas per determinats ions de clor i sodi entre l'interior i l'exterior de les cèl·lules. Per a la majoria de les cèl·lules de l'organisme això representa un

## QUÈ ÉS LA FIBROSI QUÍSTICA

“Ai d'aquell nen que en ser besat al front deixa un sabor salat! Està embruixat, i aviat morirà.” Es tracta d'una antiga dita del folklore escandinau. Sens dubte es refereix als nens amb fibrosi quística, la suor dels quals té una concentració de sodi anormalment alta. El primer estudi seriós sobre aquest mal del qual es té constància és el que va elaborar la doctora Dorothy Andersen el 1938. Després de practicar autòpsies a nens afectats i de revisar-ne les històries clíniques, va descriure amb detall els símptomes de la malaltia i els canvis que produïa en els òrgans. Una troballa quasi constant, la presència de quists i la pràctica destrucció del pàncrees donaren nom a la malaltia (fibrosi quística del pàncrees). A més, va observar seqüeles d'infeccions i lesions en els bronquis, els pulmons, l'intestí i el fetge. Poc més tard es va descobrir que aquests pacients formaven unes secrecions tan espesses que molt sovint arribaven a obstruir les vies respiratòries o els conductes que han de dur a l'intestí les secrecions pancreàtiques —altament destructives perquè contenen enzims per digerir les proteïnes—. Aquesta viscositat excessiva de les secrecions era la que probablement produïa obstruccions i conduïa a les freqüents infeccions respiratòries i a la destrucció del teixit pancreàtic, característiques de la malaltia. El 1946 es va descobrir que la fibrosi quística s'heretava seguint un patró

recessiu, i que molt probablement estava causada per una mutació en un únic gen. Això implica que hi ha persones aparentment sanes que tenen un defecte en una de les dues còpies que tots heretem del gen en qüestió. Avui sabem que la freqüència de portadors en la població general és d'un de cada vint individus aproximadament, i que aquests són absolutament asimptomàtics. Hi ha prou amb una sola còpia sana del gen perquè aquest compense el defecte de la còpia anormal i no es produeixen les alteracions clíniques. El problema pot sorgir quan per casualitat coincideixen dos portadors del defecte. Si tenen descendència, un 25% d'aquesta heretarà la còpia defectuosa del gen matern i la del patern, i per tant patirà la malaltia. Es tracta de la malaltia genètica recessiva més freqüent que existeix, la seua incidència s'ha calculat en un de cada 2.500 nadons, i afecta, solament als Estats Units, unes 30.000 persones. El diagnòstic es pot fer de manera senzilla mitjançant la prova de la suor, que simplement mesura la concentració de sal i que és anormalment elevada en aquests pacients. Si fins fa pocs anys la majoria de malalts moria durant la infantesa, les millors terapèutiques actuals permeten que més de la meitat superen avui els trenta anys. Amb tot, encara no es disposa de cap tractament curatiu o que garanteixi als pacients una esperança de vida normal.

obstacle especialment greu. D'altres, en canvi, com ara les cèl·lules secretores de l'epiteli respiratori o digestiu, són incapaces de fabricar un moc prou fluid, de manera que les secrecions es tornen espesses i augmenten les infeccions.

La caça del gen responsable de la fibrosi quística va ser una labor àrdua que va representar quasi una dècada d'intens treball. Van ser dos equips independents —un de la Universitat de Michigan (EUA) i l'altre d'un hospital pediàtric de Toronto (Canadà)— que, al setembre de 1989, identificaren i localitzaren el gen al braç llarg del cromosoma 7. Es tracta d'un gen de grans dimensions, uns 250.000 parells de bases, que codifica una gran proteïna anomenada RTFQ (o en anglès CFTR). Aquesta funciona com un porus de la membrana a través del qual el clor entra i ix de la cèl·lula de manera controlada. En el 70% dels casos la malaltia és l'efecte d'un canvi en el gen que comporta la desaparició d'un sol aminoàcid, del qual resulta una proteïna anòmala incapaç de realitzar la seua funció normal. Queda obert el camí per a una teràpia gènica que esmene el defecte bàsic, si bé encara s'han de superar alguns esculls.

Una de les línies més investigades i prometedores avui

dia és fer servir adenovirus com a vectors o vehicles que introdueixen còpies sanes del gen en les cèl·lules malaltes. Un tipus especial de teràpia gènica. Aquests microorganismes poden infectar cèl·lules de l'aparell respiratori, però solament donen lloc a un quadre relativament inocu, com ara el refredat comú. Avui dia els científics són capaços de fabricar partícules quasi idèntiques als virus, però en les quals, gens vírics han estat reemplaçats per gens terapèutics, com ara el de la fibrosi quística. Aquestes partícules híbrides es comporten aparentment com un virus i poden penetrar en les cèl·lules. Una vegada dins, com que estan desproveïdes de gens vírics, aquests vectors són incapaçs de reproduir-se, i solament entraran en acció els gens terapèutics que contenen. A més, poden ser administrats per via inhalatòria en forma d'esprai nasal. Un greu inconvenient d'aquest tipus de vectors és la seua elevada immunogenicitat. Com que posseeixen antigens vírics, es comporten com a vacunes que desencadenen respostes defensives molt potents que impedeixen continuar la teràpia. Actualment ja es treballa en una segona generació de vectors vírics que intenten evitar aquesta i d'altres dificultats.

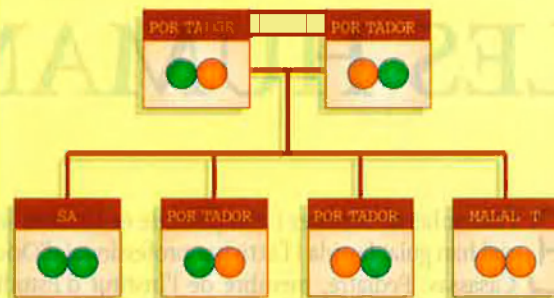
DAVID FERNANDEZ

## MÉS ENLLÀ DE L'EMPIRISME

Fins fa pocs decennis, l'única font de què disposaven els metges per arribar a un diagnòstic era la història clínica, que aplega els antecedents del malalt i els seus símptomes, i el conjunt de signes físics que podien observar explorant els pacients, el que en conjunt es coneix com clínica. Sovint, una determinada combinació de signes i símptomes definia un procés morbós concret i la seua presència determinava una conducta terapèutica específica, que gairebé sempre estava basada en l'experiència prèvia del metge o d'altres metges recollida en els llibres de medicina. Fins i tot avui molts dels tractaments que segueixen els facultatius són empírics. Han vist que funcionen i punt, i molts pocs es plantegen per què i com. Així, el mecanisme d'acció de l'aspirina, un dels fàrmacs més populars que existeix i que s'utilitza en medicina des de fa molt més d'un segle, no va ser descobert fins fa molt pocs anys. Els avenços en les tècniques analítiques esdevinguts fonamentalment durant aquesta darrera meitat del segle han anat proporcionant un coneixement com més va més sòlid del funcionament de l'organisme humà i també de la causa més íntima de les malalties. Als llibres de medicina, la paraula "desconeguda" va desapareixent cada vegada més dels apartats corresponents a l'etiologia –la causa– de les malalties. En el passat, un bon metge era bàsicament un bon clínic. Sense infravalorar l'enorme importància de les dades clíniques, els professionals de la medicina d'avui i de demà hauran d'estar més familiaritzats amb tecnologies com el diagnòstic per la imatge o les anàlisis genètiques. En una època en què pràcticament no passa setmana en què no s'identifique un nou gen, estem davant el llindar d'una nova medicina que per fi podrà desenterrar l'empirisme i desenvolupar i aplicar tractaments dirigits a les causes més íntimes de les malalties. Encara que probablement sempre hi haurà malalties i sorgiran nous reptes per a la medicina, el coneixement genètic va obrint el camí per arribar a comprendre en profunditat com funcionem, i a tractar eficaçment malalties genètiques avui encara inguaribles, o atallar plagues que afecten la nostra civilització, com la sida, el paludisme, la tuberculosi o el càncer.

### TRANSMISSIÓ DE LA FIBROSI QUÍSTICA

● Gen sa ● Gen defectuós



Un de cada 20 individus és portador del gen defectuós, encara que no presenta cap símptoma de la malaltia. Però en tenir descendència els individus portadors, hi ha un 25% de probabilitats que un dels fills pateixi la malaltia.

Cada any, desenes de malalties deixen de ser un mer conjunt de símptomes i signes físics per convertir-se en entitats amb causes perfectament identificables com pot ser una mutació en algun gen o nou virus. La medicina, com també li passa a la biologia, es va tornant molecular. La revolució que es va iniciar amb el descobriment de l'estructura en doble hèlix de l'ADN i la posterior aparició de tècniques cada vegada més potents per a la seua anàlisi i manipulació afecta profundament la medicina, des del coneixement bàsic de la malaltia, fins a la relació metge-malalt, passant pels avenços en el terreny diagnòstic i les noves armes terapèutiques que finalment podran apuntar a les causes més íntimes de les malalties. Els experts no dubten que fins i tot en molts trastorns psíquics com l'esquizofrènia o la depressió, fins fa poc més lligats a l'"esperit" que al "cos", subjauen alteracions moleculars susceptibles de tractaments molt més específics i presumiblement també més eficaços que els que avui es coneixen.

El Projecte Genoma persegueix la identificació de la totalitat dels 60.000 o 100.000 gens que constitueixen el patrimoni genètic de la nostra espècie. Tot i que avui encara no s'ha arribat al 10% d'aquesta xifra, està previst aconseguir l'objectiu durant el pròxim decenni. Quan acabarà, tindrem en les nostres mans la versió definitiva de l'enciclopèdia genètica humana, el codi de les nostres entranyes més fonamentals, però encara haurem de completar el trencaclosques de com funcionen aquests gens, com es regulen i com se sincronitzen en aquest aparent garbuix de filaments que són els nuclis cel·lulars, un objectiu que pot tardar un o més decennis. Per a llavors, és més que probable que per moltes malalties genètiques, tumors i certes afeccions infeccioses que encara ens tenallen es dispose de solucions definitives.

Jordi Barquinero