

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA



VOLUM 26 - NÚMERO 4 - 2011

Iniciada l'any 1798 amb el llibre «Memorias de la Academia Médico Práctica de la ciudad de Barcelona»

continuadora directa de:

Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugia de Barcelona (1915-1931)

Annals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona (1932-1935)

Anales de Medicina y Cirugia (1945-1982)

Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona (1986-1993)

Any 97, volum 86, núm. 345



REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

ANY 2011 - VOLUM 26 - NÚMERO 4

OCTUBRE-DESEMBRE

ANY DEL SETÈ CENTENARI DE LA MORT D'ARNAU DE VILANOVA

EDITA:

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Carrer del Carme, 47
08001- Barcelona
Telèfon: 93.317.16.86
Fax: 93.412.05.98
e-mail: secretaria@ramc.cat
Edició digital: www.ramc.cat

Dipòsit legal: B-3338-86

ISSN: 1133-32866 Rev. R. Acad. Med. Catalunya

Periodicitat trimestral

DIRECTOR:

Josep Carreras i Barnés

JUNTA DE GOVERN

PRESIDENT: Jacint Corbella i Corbella

VICEPRESIDENT: Joan Viñas i Salas

SECRETARI GENERAL: Josep Carreras i Barnés

VICESECRETARI: Jordi Vives i Puiggròs

SECRETARI D'ACTES: Romà Massot i Punyet

TRESORER: Lluís Guerrero i Sala

BIBLIOTECARI: Josep A. Bombí Latorre

ARXIVER: Joan Uriach i Marsal

VOCAL PRIMER: Miquel Vilardell i Tarrés

VOCAL SEGON: Francesc Domènech i Torné

PRESIDENT D'HONOR: Moisès Broggi i Vallès

COORDINADORS D'EDICIÓ:

Joan Pujol i Ros
Marc Xifró i Collsamata

CONSELL EDITORIAL

ACADÈMICS NUMERARIS

Moisès Broggi i Vallès
Francesc Puchal i Mas
Domingo Ruano Gil
Josep M. Gil-Vernet i Vila
Rafael Esteve de Miguel
Joan Sabater i Tobella
Antoni Caralps i Riera
Jacint Corbella i Corbella
Joan Uriach i Marsal
Joaquim Barraquer i Moner
Ciril Rozman i Borsnart
Francesc Vilardell i Viñas
Josep Traserra i Parareda
Josep Esteve i Soler
Josep M. Massons i Esplugas
Soledat Woessner i Casas
Antoni Cardesa i Garcia
Josep M. Moragas i Viñas
Miquel Torner i Soler
Josep M. Caralps i Riera
Josep M. Dexeus i Trias de Bes
Màrius Foz i Sala
Gabriel Ferraté i Pascual
Miquel A. Asenjo Sebastián
M. Àngels Calvo i Torras
Lluís Revert i Torrellas
Josep M. Domènech i Mateu
Carles Ballús i Pascual
Jordi Vives i Puiggròs
Francesc Solé i Balcells
Edelmira Domènech i Llaberia

Josep M. Mascaró i Ballester
Francesc Domènech i Torné
Manuel Cruz Hernández
Francesc Abel i Fabre
Manuel Camps i Surroca
Lluís Salleras i Sanmartí
Jesús González Merlo
Lluís Masana i Marin
Joan Rodés i Teixidor
Guillem López Casasnovas
Ramon Trias i Rubies
Josep Carriere i Pons
Romà Massot i Punyet
Joan Viñas i Salas
Joaquim Tornos i Mas
Miquel A. Nalda Felipe
Josep A. Bombí i Latorre
Miquel Vilardell i Tarrés
Josep Carreras i Barnés
Marc A. Broggi i Trias
Antoni Bayés de Luna
Xavier Forn i Dalmau
Ramon Segura i Cardona
Lluís Guerrero i Sala
Jaume Bech i Borràs
Francesc Jané i Carrencà
Ramon Brugada i Terradellas
Francesc Cardellach i López
Miquel Bruguera i Cortada (Electe)
Lluís Morales i Fochs (Electe)
Manuel Esteller i Badosa (Electe)

ACADÈMICS D'HONOR

Pedro R. David
Frederic Mayor Zaragoza
Valentí Fuster de Carulla
Salvador Moncada
Carles Vallbona
Francesc X. Pi-Sunyer i Díaz
James D. Watson
Rita Levi Montalcini
Carles Cordón
Joan Massagué
Àngel G. Pellicer
Umberto Veronesi
Pere Brugada

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 26 Núm. 4

OCTUBRE-DESEMBRE 2011

EDITORIAL. *La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, la formació dels metges i l'educació mèdica* 123

INGRÉS D'ACADÈMICS NUMERARIS

Cèl·lula, oxígen i mitocondri: una relació de risc
per l'efecte tòxic del fum del tabac. *Francesc Cardellach i López* 125

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

El medicament. Un camí cap a l'asèpsia. Una ruta a l'excel·lència. *Miquel Ylla-Català Genís* 129

Pervivència històrica dels antics pesos medicinals catalans. *Xavier Sorní i Esteva* 134

Factors prenatals materns que afecten el desenvolupament del nen. *Josefa Canals i Sans* 138

AUTOR INVITAT

Els telòmers i la telomerasa: una breu història sobre els telòmers i el descobriment del seu
paper en les malalties que afecten els humans. *Carol W. Greider* 142

ELS PREMIS NOBEL DE FISIOLOGIA O MEDICINA 2011

Bruce A. Beutler i Jules A. Hoffmann. *Odette Viñas i Gomis; Manel Juan* 147

EDUCACIÓ MÈDICA

L'Espai Europeu d'Educació Superior i la formació dels metges.

5. Adaptació de la titulació de Medicina a l'EEES. *Josep Carreras i Barnés* 149

NECROLÒGIQUES

Francesc Climent i Montoliu (1937-2011). In memoriam. *Jacint Corbella i Corbella* 152

Manuel Ribas i Mundó (1937-2010). In memoriam. *Edelmira Domènech i Llaberia* 154

Jordi Pujiula i Ribera. In memoriam (1947-2011). *Carles Hervàs i Puyal* 155

MEDICINA D'OCCITÀNIA

L'obra de Jean B. Fonssagrives (1823-1884) com a higienista
i protector de la salut de la infància. *Jacint Corbella i Corbella* 156

VIDA ACADÈMICA

Butlletí informatiu número 22. Informe del President al ple de 11 d'octubre de 2011 158

Iconografia de l'Acadèmia 160

EDITORIAL

La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, la formació dels metges i l'educació mèdica. Discursos de recepció.

Les activitats docents relacionades amb l'educació mèdica que puguin realitzar les Reials Acadèmies de Medicina tenen essencialment una triple finalitat. D'una banda, és evident que aquestes acadèmies, en estar constituïdes majoritàriament per professors universitaris, influeixen indirectament sobre la formació dels metges a través de l'activitat docent dels seus membres, la qualitat de la qual es pot veure influïda per les activitats d'educació mèdica desenvolupades per les pròpies acadèmies. Aquesta és, doncs, una de les finalitats de les activitats sobre educació mèdica de les acadèmies: contribuir a la millora de la formació dels metges (en totes les fases successives que la conformen), incrementant les competències en educació dels acadèmics. D'altra banda, actuar com a òrgan consultiu de diverses instàncies sol ser una finalitat de les Reials Acadèmies de Medicina. De l'interès que aquestes demostrin tenir sobre l'educació mèdica manifestat per les activitats desenvolupades dependrà, en gran manera, que aquesta funció consultiva sigui o no requerida pel que fa a la temàtica educativa. Finalment, les activitats sobre educació mèdica de caràcter públic permeten donar a conèixer a la societat les opinions de les acadèmies referents a aquesta important temàtica.

La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, des de fa temps, ha demostrat interessar-se en l'educació mèdica. Ha incorporat com a membres professors de reconegut prestigi en aquest àmbit i ha vingut realitzant activitats diverses (seminaris, col·loquis, taules rodones, sessions científiques o commemoratives, publicacions d'articles en la Revista, etc), sobre temes d'educació mèdica. Però, darrerament aquestes activitats s'han incrementat alhora que s'han realitzat algunes accions noves. Així, s'ha especificat la incorporació de l'àrea "Educació Mèdica" a la nova Secció 1^a; s'ha convocat una plaça d'acadèmic numerari específica d'aquesta àrea, i ja s'han incorporat membres corresponents (inclús estrangers) en base a mèrits rellevants en la mateixa.

Per tot això, abans de comentar possibles accions futures, s'ha considerat oportú repassar les accions de la nostra acadèmia en aquest àmbit realitzades durant els últims vint-i-cinc anys. I, amb aquesta finalitat, en la present editorial es comenten els discursos de recepció dels acadèmics numeraris, corresponents i d'honor que durant el període de temps esmentat han tractat aquesta temàtica.

DISCURSOS DE RECEPCIÓ D'ACADÈMICS NUMERARIS

El primer discurs de recepció d'un acadèmic numerari que cal esmentar es l'intitulat "Reflexions sobre l'ensenyament de la medi-

cina", llegit el dia 1 d'abril de 1990 per Ciril Rozman i Borstnar, catedràtic de Medicina Interna a la Universitat de Barcelona, que quan fou elegit ja havia assolit un molt notable prestigi per les activitats desenvolupades en relació a l'educació mèdica; camp que aleshores interessava a una proporció molt baixa dels professors de les facultats de medicina. El discurs conté una àmplia anàlisi dels tres períodes de la formació del metge (de pregrau o de llicenciatura, de postgrau i d'especialització, i d'exercici professional i de formació mèdica continuada). En ell, s'esmenten els aspectes considerats negatius; es comenten els intents realitzats per modificar la situació, i es fan una sèrie de propostes de millora per a cada un dels períodes analitzats. Entre elles, Rozman va suggerir, com a camí més adient per assolir les reformes necessàries, la creació a Catalunya d'una universitat de Ciències de la Salut que coordinés tots els aspectes educatius i de recerca corresponents, i amb íntima relació amb les estructures assistencials. Vint-i-un anys més tard, en pronunciar la Lliçó Inaugural del curs 2011, Rozman va tornar a tractar el mateix tema; si bé va limitar les seves reflexions a les tres matèries que considerava més importants: l'examen MIR, l'adaptació dels plans d'estudis i l'establiment d'un nou marc de col·laboració entre els ministeris d'Educació i Sanitat.

Sis anys més tard, Antonio Tejedo i Mateu, catedràtic d'Anatomia Humana a la Universitat de Barcelona, en el seu discurs de recepció "Recuerdos y reflexiones anatómicas", llegit el dia 2 de juny de 1996, en l'apartat final ("Docencia y asistencia"), va comentar breument les modificacions que havia sofert i alguns problemes que presentava l'ensenyament de l'anatomia en els plans d'estudi de Medicina.

I després d'un període novament de sis anys es llegiren dos discursos de recepció en els que es va fer referència a l'educació mèdica. Un d'ells, intitulat "La descentralització científica de Catalunya. L'Escola de Medicina de Reus" fou llegit el dia 7 d'abril de 2002 per Lluís Masana i Marín, catedràtic de Medicina a la Facultat de Medicina de Reus de la Universitat Rovira i Virgili i primer degà d'aquesta facultat. En ell, Masana analitza breument la història de la Universitat a Catalunya des de la creació de la Universitat de Lleida a l'any 1300 fins a la descentralització universitària de finals del segle XX. Comenta les característiques del nou model universitari resultant d'aquesta descentralització, fent especial referència a la Facultat de Medicina de Reus, i acaba analitzant la concomitant descentralització de la recerca.

L'altre discurs de recepció de l'any 2002, intitulat "La recerca biomèdica a Catalunya als inicis del segle XXI", fou llegit el dia 19 de

maig per Joan Rodés i Teixidor, catedràtic de Medicina a la Universitat de Barcelona i director de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. En ell, Rodés proposa possibles millores en la formació dels metges com una de les solucions per afavorir la recerca translacional a Espanya i a Catalunya: la introducció d'algun programa de formació en ciències bàsiques durant els anys de residència o en anys posteriors, o la creació d'una doble titulació similar al MD/PhD existent en altres països. En el discurs de benvinguda, Ciril Rozaman, va suggerir mesures complementàries a les proposades per Rodés.

L'any 2004 es va llegir un altre discurs de recepció en el que es va fer referència a l'educació mèdica. És el discurs "Reptes de la cirurgia al segle XXI", llegit el 28 de novembre per Joan Viñas i Salas, catedràtic de Cirurgia i exdegà de la Facultat de Medicina de la Universitat de Lleida, i rector d'aquesta universitat. En l'apartat "Reptes de la docència de la Cirurgia en el segle XXI", Viñas comenta les metes i els objectius docents de les facultats de Medicina; analitza els objectius docents de la cirurgia de pregrau i tracta, entre altres temes, dels cursos de doctorat, de la formació de postgrau, de l'especialització i de la residència en cirurgia, i de la formació continuada.

El següent discurs de recepció relacionat amb l'educació mèdica fou el llegit el dia 19 de novembre de 2006 per Josep Carreras i Barnés, catedràtic de Bioquímica i Biologia Molecular a la Universitat de Barcelona, exdegà de la Facultat de Medicina i expresident de la Divisió de Ciències de la Salut d'aquesta universitat. El discurs, intitulat "La Medicina Molecular. Desenvolupament i repercussions en la formació del Metge", conté una discussió dels continguts de bioquímica que s'han d'incloure en les diverses fases de la formació dels metges. Comenta les iniciatives desenvolupades a la Facultat de Medicina de la UB, fent especial referència a la integració de matèries. Tracta dels plans d'estudis estructurats en base a resultats d'aprenentatge i competències, analitzant les realitzacions en els àmbits internacional, espanyol, català i de la facultat. I acaba comentant la implicació de l'àrea de bioquímica i biologia molecular en els ensenyament del nou grau de Medicina adaptat a l'Espai Europeu d'Educació Superior.

Un mesos més tard, el dia 17 de juny de 2007, Antoni Bayés de Luna, catedràtic de Cardiologia a la Universitat Autònoma, en el seu discurs "Què ha de tenir en compte la joventut per prendre la decisió de ser metge", va incloure unes reflexions sobre la formació dels metges, referint-se especialment a les funcions del mentor o tutor en el període MIR.

Finalment, Ramon Brugada i Terradellas, director del Centre de Genètica Cardiovascular i degà de la Facultat de Medicina de la Universitat de Girona, en el discurs "Girona-Ginebra-Bolonya. Educació Mèdica Integral", llegit el dia 6 de març de 2011, va explicar les característiques del pla d'estudis de la titulació de grau de Medicina d'aquella facultat, fonamentat en una formació mèdica integrada i desenvolupat d'acord amb els principis de l'EEES.

DISCURSOS DE RECEPCIÓ D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

Durant el període de temps objecte d'anàlisi, han tractat aspectes d'educació mèdica els discursos de recepció de cinc membres corresponents residents a Catalunya i de dos membres corresponents estrangers. Tots ells han estat publicats a la Revista de l'Acadèmia.

Entre els primers, es troba l'intitulat "Canvi social i formació de metges especialistes", llegit per Juli de Nadal i Caparà el dia 24 de febrer de 2009. Tracta del naixement del sistema MIR, del seu desenvolupament i de la crisi soferta darrerament. I finalitza comentant les mesures preses per aconseguir consolidar la seva reforma.

El segon discurs, "La Medicina Familiar i Comunitària com a disciplina acadèmica", fou llegit el dia 29 de setembre del mateix any per Joan Gené i Badia. Exposa les raons que justifiquen la inclusió d'aquesta matèria com a disciplina en els plans d'estudi de la titulació de Medicina, i comenta les dificultats existents al respecte.

El tercer discurs, "L'aprenentatge de la dermatologia", fou llegit per Josep Manel Casanova i Seuma el dia 9 de març de 2010. Discuteix els objectius i les característiques dels ensenyaments de dermatologia des del pregrau a la formació continuada; fent especial referència al seu desplegament a la Universitat de Lleida.

Els dos últims discursos de recepció de corresponents catalans han estat llegits el dia 18 d'octubre del present any. Amando Martín i Zurro, en el discurs intitulat "Evolució de l'Atenció Primària a Catalunya en el període 1980 - 2010", va incloure comentaris sobre les activitats d'aprenentatge d'aquesta matèria al llarg del període que analitza. Jordi Palés i Argullós, en el discurs "L'Educació Mèdica, cent anys després de l'Informe Flexner, 1910 - 2010", va comentar l'evolució experimentada per l'educació mèdica en els últims cent anys i va analitzar els reptes actuals als quals s'enfronta la mateixa.

Pel que fa als discursos d'acadèmics corresponents estrangers, el primer fou el de Kay Clauson, professor de la Universitat de Kansas (USA), intitulat "Medical education and practice for the twenty-first century" i llegit el dia 19 de setembre de 1989. Presenta els reptes, objectius i característiques de l'educació mèdica als Estats Units a finals del segle passat. El segon discurs, "Medical Education in a Globalized World", fou llegit el dia 27 d'octubre de 2009 per Andrej Maciej i Wojtczak, professor emèrit de Medicina Interna a la Universitat de Varsòvia i primer director del "Institute for International Medical Education". En ell es comenten, fonamentalment, la necessitat de definir uns estàndards del procés educatiu dels metges a fi de garantir una millora mundial de l'exercici de la medicina, i les avantatges dels programes formatius basats en competències.

DISCURSOS DE RECEPCIÓ D'ACADÈMICS D'HONOR

Un únic acadèmic d'honor va tractar, en ingressar, aspectes d'educació mèdica: Valentí Fuster de Carulla, que el dia 18 d'abril de 1997 va llegir el discurs "Reflexions sobre la supervivència de la investigació biomèdica: un problema d'educació".

Ingrés d'Acadèmics numeraris (Resum del discurs d'ingrés)

CÈL·LULA, OXIGEN I MITOCONDRI: UNA RELACIÓ EN RISC PER L'EFECTE TÒXIC DEL FUM DEL TABAC

Francesc Cardellach i López

Acadèmic numerari.

INTRODUCCIÓ

A l'interior de la cèl·lula s'hi produeix una immensa quantitat d'activitats bioquímiques que necessiten d'una manera continuada gran quantitat d'energia (1,2). Dins la cèl·lula, els mitocondris absorbeixen i manipulen l'oxigen per tal d'aconseguir alliberar energia (adenosinatrifosfat, ATP) (3), a partir dels aliments (2,3).

Els mitocondris conserven el seu DNA, el seu RNA i els seus ribosomes, absolutament diferents dels nuclears i citoplasmàtics. El DNA mitocondrial té com a funció emmagatzemar la informació que permet fabricar les proteïnes. El DNA mitocondrial presenta una taxa de mutacions molt més elevada que el DNA nuclear (3,4) i codifica per al 25% de les proteïnes que componen els 5 components enzimàtics de la cadena respiratòria mitocondrial (CRM); el 75% restant està codificat pel DNA nuclear.

La CRM es troba ubicada al si de la membrana interna del mitocondri i està constituïda per un conjunt de 5 complexos enzimàtics (CI, CII, CIII, CIV i CV). La seva funció és sintetitzar ATP. El seu funcionament es fonamenta en el pas d'un electró (provinent del cicle de Krebs) d'un complex al següent, fins al CIV, que dona l'electró a l'oxigen i es transforma en H₂O. El resultat de tot aquest procés és l'expulsió d'hidrogenions (H⁺) a l'espai intermembranós, donant lloc a un *gradient electroquímic* que produeix una tendència dels H⁺ a entrar de nou dins la matriu mitocondrial per igualar concentracions i càrrega. Això ho fan a través del CV i l'energia que es desprèn s'aprofita per formar ATP a partir de l'ADP (*fosforilació oxidativa*).

Es pot produir un dèficit d'energia (ATP) per: 1) aportació insuficient d'oxigen; 2) manca d'aliments, i 3) mal funcionament del mitocondri. En aquest últim cas, la combustió de l'oxigen no resulta eficient i es generen subproductes tòxics ("radicals lliures d'oxigen" o RLO) (3), espècies químiques altament reactives i tòxiques per al DNA, proteïnes, lípids i carbohidrats (*dany oxidatiu*).

EFECTE TÒXIC DEL FUM DEL TABAC

El fum del tabac conté més de 4000 components, entre els quals destaca el monòxid de carboni (CO) (5). Aquestes substàncies tòxiques són capaces d'estimular també la producció endògena de RLO per part dels mitocondris, perquè interfereixen en el bon funcionament de la CRM (6).

Segons alguns estudis en animals, l'efecte tòxic del CO s'explica per dos mecanismes (7). La *teoria hipòxica* es basa en la capacitat del CO en unir-se a l'hemoglobina (Hb) de la sang, on forma la

carboxihemoglobina (COHb), un compost altament estable i difícilment reversible, amb el resultat d'hipòxia tissular. La *teoria cel·lular* intenta explicar el fet que no tots els símptomes i signes (especialment els neurològics) són deguts a aquesta hipòxia tissular (principal mecanisme de toxicitat del CO). També en humans s'ha comprovat que no sempre la concentració de COHb a la sang es correlaciona amb els símptomes dels pacients intoxicats. El CO té també afinitat, entre altres, pel citocrom a₃ de la *citocrom c oxidasa* (CIV de la CRM) (8) i la seva inhibició resultaria en una menor producció d'ATP pel mitocondri. També es pot generar una situació d'*estrès oxidatiu*, per la presència dels RLO (9), i una inhibició de l'apoptosi.

OBJECTIU

L'objectiu fou investigar l'efecte del fum del tabac en la funció mitocondrial d'humans, en quatre escenaris: 1) en persones fumadores cròniques; 2) en individus no fumadors habituals; 3) en mitocondris aïllats sota l'efecte del CO (*in vitro*) i en limfòcits de pacients amb intoxicació aguda per aquest gas; 4) en la sang de cordó umbilical de fills de mares fumadores i en les placentes respectives.

EFECTE DEL FUM DEL TABAC EN FUMADORS CRÒNICS

S'inclogueren 35 individus barons, fumadors de més de 20 cigarrets al dia almenys durant els últims 5 anys, inclosos en un programa de deshabitació (10). Abans de deixar de fumar, i als 7 i als 28 dies de l'abandó de l'hàbit tabàquic, es va determinar el CO en l'aire espirat (COAE) i la concentració en sang de COHb. L'anàlisi de la funció mitocondrial es va portar a terme en limfòcits (11). El grup control el va constituir 35 persones no fumadores.

Els resultats s'expressaren en nmol/min/mg de proteïna. La presència de RLO s'anàlitzà en base al grau de peroxidació de les membranes mitjançant la fluorescència de l'àcid *cis*-parinàric (unitats de fluorescència/mg de proteïna).

En els fumadors actius es comprovà un 23% d'inhibició de l'activitat del CIVmit respecte al grup control (112,8±40,9 vs 146,4±62,5), sense canvis en la resta de complexos. Després de l'abandó de l'hàbit tabàquic, l'activitat del CIVmit evidencià una progressiva recuperació fins normalitzar-se als 28 dies (12). S'observà un 21% d'augment de la peroxidació dels lípids en els fumadors respecte als no fumadors (3,49±1,27 vs 4,39±1,76), que es correlacionava amb la inhibició del CIVmit.

EFFECTE DEL FUM DEL TABAC EN FUMADORS AGUTS

Es van reclutar 20 persones, no fumadores habituals, a qui es va sol·licitar que fumessin, davant nostre, 5 cigarrets en 45 minuts (13); al final, només 15 (9 homes i 6 dones) van incrementar tres vegades els seus valors basals de COHb o en cinc els de COAE i tan sols en aquests es va realitzar l'estudi.

S'analitzà l'activitat de la CRM i la peroxidació de membranes en limfòcits. L'estudi es va portar a terme: 1) abans de fumar, 2) al cap d'1 minut de finalitzar el consum dels 5 cigarrets, i 3) a les 24 hores d'haver fumat el darrer cigarret. L'activitat del CIVmit (nmol/min/mg proteïna) va disminuir en un 25% després de fumar respecte als valors inicials ($38,1 \pm 11,7$ vs $49,4 \pm 17,1$; $p=0,002$), però va tornar als valors basals al cap de 24 hores ($50 \pm 19,3$). No es va modificar l'activitat de la resta de complexos ni s'observà cap augment en el grau de peroxidació de les membranes.

EFFECTE DEL CO SOBRE EL MITOCONDRI

S'utilitzaren mitocondris aïllats del múscul quàdriceps (14,15) de 10 pacients no fumadors intervinguts de pròtesi de maluc (16). La mostra de mitocondris fou fraccionada en 4 al·líquotos i cada una s'incubà a 37 °C durant 10 minuts a concentracions de CO de 0 (sense CO), 50, 100 i 500 ppm (equivalents a exposicions reals a aquest gas).

El CO va induir una inhibició de l'activitat del CIVmit (nmol/min/mg de proteïna) que va ser proporcional a la concentració d'aquest gas a 50 (670 ± 401), 100 (483 ± 182) i 500 (379 ± 131) ppm de CO. Això significà una disminució del 23%, 36% i 49%, respectivament, del valor en la situació 0 (836 ± 439). No s'observaren canvis en l'activitat de la resta de complexos.

Aquests resultats són totalment coincidents amb els obtinguts en limfòcits de sang perifèrica de pacients intoxicats per CO (14,16), on es constatà una inhibició de l'activitat del CIVmit en el moment de la intoxicació que, progressivament, tendí a normalitzar-se al llarg de 14 dies. També ens vàrem plantejar avaluar quin dels tractaments d'oxigen disponibles era el més efectiu per permetre una recuperació clínica i mitocondrial en 60 pacients amb intoxicació aguda per CO, (17,18,19,20,21). Així, l'activitat del CIVmit es va trobar disminuïda en tots els pacients: d'un 34% en els intoxicats lleus i d'un 42% en els greus. Aquesta inhibició fou reversible en tots els intoxicats tres mesos després, sempre que s'apliqués oxigen hiperbàric (el normobàric només permetia una recuperació no significativa). La millora de la clínica també fou més favorable per als intoxicats que havien rebut oxigen hiperbàric. En els intoxicats aguts per CO, de manera anàloga al que passava amb els fumadors aguts, els nivells d'estrès oxidatiu no s'incrementaren. Aquestes dades es van correlacionar amb la presència de determinats símptomes en els pacients intoxicats, especialment els de tipus neurològic.

Aquests resultats en intoxicats, així com l'estudi *in vitro* de l'efecte del CO sobre el CIVmit, donen suport a la hipòtesi de que aquest gas és un dels components del fum del tabac que exerceix un efecte tòxic més acusat sobre el mitocondri.

EFFECTE DEL FUM DEL TABAC EN L'ETAPA PERINATAL DE MARES FUMADORES

En dones embarassades fumadores, l'efecte més habitual del fum del tabac és una disminució del pes del nadó. Aquesta reducció es podria relacionar amb un decrement de l'energia cel·lular disponible per part del fetus, si l'efecte del CO del fum del tabac es traslladés als mitocondris del fetus en creixement (exposat *in utero*) o al teixit placentari, encarregat del transport d'oxigen i nutrients entre mare i fill.

S'analitzaren la funció mitocondrial i els resultats obstètrics i perinatals en els embarassos de 30 dones fumadores i 36 dones no fumadores, així com en els seus nadons i les respectives placentes (22,23). El consum de tabac es va determinar mitjançant entrevista i es va comprovar mesurant la concentració de cotinina a plasma (ng/ml), un metabòlit de la nicotina. L'estrès oxidatiu es va determinar segons el grau de peroxidació lipídica ($\mu\text{M MDA+HAE/mg proteïna}$). La quantificació de DNA mitocondrial es va fer amb PCR a temps real (relació mtND2/nRNApoll). El nombre de mitocondris, estat d'hipòxia tissular i grau d'apoptosi es van determinar mitjançant anàlisis de Western-Blot en funció del contingut relatiu de proteïna VDAC, factor HIF1a (24) i proteïna pro-apoptòtica Caspasa-3, respectivament.

Els nadons de mares fumadores van presentar una restricció del creixement intrauterí (OR=4,130 [0,44-38,49]; $p=NS$), un pes més reduït en el moment del naixement ($3136,15 \pm 84,31$ vs $3452,75 \pm 98,66$; $p<0,05$) i una disminució del percentil de creixement ajustat per l'edat gestacional al moment de néixer ($35,08 \pm 6,21$ vs $54,20 \pm 5,87$; $p<0,05$), respecte a les mares control.

La concentració de cotinina en la sang del cordó umbilical del fetus (equivalent a la sang d'aquest) es va associar positivament al nombre de cigarrets consumits per les seves mares ($R^2=0,405$; $p<0,05$).

Pel que fa a l'estat mitocondrial, els limfòcits de les mares fumadores presentaven una disminució significativa (34%) en l'activitat del CIVmit respecte al grup control. Aquesta disminució era més destacable i significativa en els seus nadons (43%) que, a més a més, s'acompanyava d'una disminució no significativa de la quantitat de DNA mitocondrial ($2,28 \pm 0,32$ vs $2,62 \pm 0,25$, $p=0,401$) i un augment de l'estrès oxidatiu ($0,65 \pm 0,08$ vs $0,60 \pm 0,04$, $p=0,594$). Ambdós paràmetres mitocondrials correlacionaven significativament ($p<0,001$) entre mare i fill; és a dir, com més alterats els presentés la mare, més alterats els presentava el fill. A nivell clínic, la concentració de cotinina en sang correlacionava negativament amb el pes del nadó ($p<0,001$), l'activitat del CIVmit matern i fetal ($p<0,05$) i, positivament, amb el grau d'estrès oxidatiu matern ($p<0,05$).

Per altra banda, les placentes de les mares que fumaven més de 15 cigarrets/dia presentaven valors significativament augmentats d'estrès oxidatiu respecte a les fumadores de menys de 15 cigarretes/dia o les mares no fumadores ($19,55 \pm 1,67$, $15,12 \pm 1,28$ i $14,9 \pm 1,11$, respectivament; $p<0,05$). En les placentes d'aquestes mares grans fumadores s'objectivà una clara tendència a valors més alts, però no significatius, de DNA mitocondrial ($1,37 \pm 0,14$ vs $1,26 \pm 0,06$; $p=NS$), així com xifres més altes d'expressió de proteïna mitocondrial V-DAC; ambdós resultats suggereixen un increment en

el nombre total de mitocondris ($0,78 \pm 0,09$ vs $0,44 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Per altra banda, els nostres resultats mostraren un increment de la resposta cel·lular d'adaptació a la hipòxia del teixit placentari en mares moderadament fumadores ($2,76 \pm 0,47$ vs $2,38 \pm 0,45$; $p = \text{NS}$), respecte a mares no fumadores. Finalment, aquestes mateixes mares mostraren un increment de l'expressió de la proteïna pro-apoptòtica Caspasa 3 ($3,37 \pm 0,69$ vs $1,55 \pm 0,27$; $p = \text{NS}$).

Aquests resultats posen de manifest: 1) una relació clara entre l'hàbit de fumar de les mares i una disminució de pes del nadó; 2) En sang de mare i nadó, una inhibició del CIVmit i un augment de l'estrès oxidatiu absolutament correlacionat (a) entre mares i fills, (b) amb el consum de tabac i (c) amb el pes del nadó; i 3) En les placentes de les mares fumadores, els efectes mitocondrials del tabac depenen del tabac consumit; es poden observar conseqüències de resposta a la hipòxia i inducció d'apoptosi (en fumadores moderades) o bé d'increment de l'estrès oxidatiu i del nombre de mitocondris (probablement com a mecanisme homeostàtic compensatori de la disfunció del CIVmit) en grans fumadores.

DISCUSSIÓ

L'abast des del punt de vista clínic de l'alteració, reversible, del CIVmit pel fum del tabac quan es fuma d'una manera continuada o puntual, encara és lluny de poder ser avaluat d'una manera precisa. De tota manera, una inhibició durant molt de temps de l'activitat del CIVmit comporta una disfunció en major o menor grau de la CRM amb el resultat d'una menor producció d'ATP i un augment del dany oxidatiu per la presència de RLO. Tot plegat, amb conseqüències negatives sobre el mateix mitocondri i la cèl·lula en general.

Tots aquests canvis, mantinguts durant un temps suficient, podrien jugar un paper rellevant en moltes de les malalties derivades del consum del tabac, com per exemple, el càncer, la malaltia cardiovascular i l'envelliment precoç. Però l'efecte del fum del tabac (crònic i agut) molt probablement no s'exerceix per igual en tots els teixits. És lògic pensar, per exemple, que l'epiteli de la mucosa respiratòria està sotmesa, a més a més, a una major exposició dels efectes físics i químics dels components del fum del tabac, mentre que en altres teixits (com els limfòcits de sang perifèrica) l'efecte tòxic pot ser degut més aviat a la inhibició de l'estat energètic de la cèl·lula. Per tant, en l'aparell respiratori la disfunció mitocondrial podria ser major i afegir-se a l'acció física del fum del tabac, amb alteració de la funció cilial, menor resposta a les infeccions i major risc de carcinogènesi. En canvi, en els teixits amb major dependència energètica, com cervell, cor i múscul esquelètic, l'efecte de la inhibició del CIVmit podria ser més a llarg termini i dependre, sobretot, de la disminució de la capacitat oxidativa mitocondrial. La hipoxèmia mantinguda en els fumadores crònics (per la COHb i per la malaltia pulmonar crònica) també contribuiria a la lesió mitocondrial.

La reversibilitat d'aquest efecte sobre el CIVmit no implica que es puguin evitar les conseqüències negatives que comporta mentre dura la seva inhibició, especialment si és un període prolongat. De fet, els individus que han estat fumadores, després de molts anys d'haver

abandonat aquest hàbit desenvolupen càncer i altres malalties cròniques relacionades. És molt possible que el dany continuat sobre determinats processos metabòlics cel·lulars i en el propi DNA (mitocondrial i nuclear) tingui un paper determinant, encara que no sigui l'únic. A més a més, l'augment del dany oxidatiu en les membranes dels limfòcits podria contribuir a la persistència de la lesió cel·lular, ja que en els fumadores s'ha descrit una major oxidació i reparació del DNA.

En la majoria d'estudis d'aquest treball s'han utilitzat limfòcits de sang perifèrica. El fet que els teixits més afectats en fumadores siguin altres (respiratori, cardiovascular, pell, sistema nerviós), permet suposar que les alteracions mitocondrials siguin fins i tot més rellevants en aquests òrgans que en els limfòcits. Però la dificultat de l'estudi d'aquests teixits (25) limita la seva investigació des del punt de vista mitocondrial, i els resultats exposats validen els limfòcits com un teixit vàlid per formular hipòtesis prou atractives (26) sobre la fisiopatologia del mecanisme lesional del fum del tabac i del mateix CO.

Dels nostres resultats es desprèn que el CO és un dels factors determinants de l'efecte tòxic del fum del tabac sobre el mitocondri. De fet, els treballs *in vitro* sobre mitocondris aïllats, així com els estudis en pacients intoxicats per CO, corroboren aquesta hipòtesi. Per tant, l'hàbit de fumar es podria considerar, en certa manera, una intoxicació crònica per CO.

Finalment, es constatà l'efecte tòxic de l'hàbit de fumar de les mares gestants sobre la CRM en limfòcits de nadons, a través de l'estudi en sang de cordó umbilical, així com en les respectives placentes, en objectivar-hi un dany oxidatiu evident. Aquestes alteracions podrien explicar el menor pes del nadó de mares fumadores i posen de manifest, per primera vegada en humans, el paper de la lesió mitocondrial en la patogènia d'aquestes greus conseqüències.

CONCLUSIONS

Els principals resultats, per primer cop en humans, es poden resumir en: 1) El fum del tabac és nociu pel mitocondri, bàsicament sobre el CIVmit i els lípids de membrana; 2) Aquestes alteracions mitocondrials es troben presents en fumadores crònics, però l'estrès oxidatiu no es desencadena per una exposició puntual al tabac; 3) Malgrat que l'efecte és reversible, el manteniment crònic de tal alteració mitocondrial pot ser l'origen de part de les conseqüències greus des del punt de vista clínic en les persones que fumen; 4) El principal component del fum del tabac amb acció tòxica és el CO; 5) Els intoxicats per CO presenten uns efectes mitocondrials molt similars als dels fumadores; 6) En aquests pacients, la teràpia d'oxigen hiperbàrica sembla ser més efectiva que la normobàrica per permetre la recuperació mitocondrial; 7) Els fetus de mares fumadores tenen un creixement intrauterí menor que els de mares no fumadores que correlaciona amb la disfunció mitocondrial; 8) Els limfòcits de nadons de mares fumadores presenten les mateixes alteracions mitocondrials que els de les seves mares; 9) La placenta no atura la toxicitat mitocondrial del fum del tabac, i a més a més ella mateixa també en pateix els efectes nocius; 10) L'alteració mitocondrial pot repercutir greument en la funció i biogènesi cel·lular de qualsevol

òrgan o sistema, atesa l'afectació genètica, apoptòtica o de rutes de resposta a la hipòxia; 11) Els limfòcits constitueixen un bon model per a l'estudi de les alteracions mitocondrials induïdes pel fum del tabac i el CO₂; 12) L'hàbit de fumar és un costum amb efectes indubtablement nocius per a la salut de la persona que fuma, de les persones del seu entorn i, en el cas de la dona fumadora, també del nadó.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Bryson B. Una breu història de casi todo. RBA Libros, Barcelona, 2004.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. Garland Science, Francis and Taylor Group, 2007.
3. Sheffler IE. Mitochondria. John Wiley and Sons Ltd, New York, 2007.
4. Park CB, Larsson NG. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. J Cell Biol 2011;193:809-18.
5. Pryor WA, Arbour NC, Upham B, et al. The inhibitory effect of extracts of cigarette tar on electron transport of mitochondria and submitochondrial particles. Free Radic Biol Med 1992; 12:365-72.
6. Aoshiba K, Tamaoki J, Nagai A. Acute cigarette smoke exposure induces apoptosis of alveolar macrophages. Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol 2001;281:L1392-L1401.
7. Gorman D, Drewry A, Huang YL, et al. The clinical toxicology of carbon monoxide. Toxicology 2003;187:25-38.
8. Pitcher RS, Brittain T, Watmough NJ. Complex interactions of carbon monoxide with reduced cytochrome cbb3 oxidase from Pseudomonas stutzeri. Biochemistry 2003;42:11263-71.
9. Cardellach F, Miró Ò. Papel de la mitocondria en el proceso de la arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscl 2004;16:29-37.
10. Miró Ò, Alonso JR, Jarreta D, et al. Smoking disturbs mitochondrial respiratory chain function and enhances lipid peroxidation on human circulating lymphocytes. Carcinogenesis 1999;20:1331-6.
11. Miró Ò, Cardellach F, Barrientos, et al. Cytochrome c oxidase assay in minute amounts of human skeletal muscle using single wavelength spectrophotometers. J Neurosci Methods 1998;80: 107-11.
12. Cardellach F, Alonso JR, López S, et al. Effect of Smoking Cessation in Mitochondrial Respiratory Chain Function. Clin Toxicol 2003;41:223-8.

13. Alonso JR, Cardellach F, Casademont J, et al. Reversible inhibition of mitochondrial complex IV activity in PBMC following acute smoking. Eur Respir J 2004;23:214-8.
14. Cardellach F, Taraschi TF, Ellingson JS, et al. Maintenance of structural and functional characteristics of skeletal muscle mitochondria and sarcoplasmic reticular membranes after chronic alcohol treatment. Biochem J 1991;274:565-73.
15. Cardellach F, Galofré J, Grau JM, et al. Oxidative metabolism in muscle mitochondria from patients with chronic alcoholism. Ann Neurol 1992;31:515-8.
16. Alonso JR, Cardellach F, López S, et al. Carbon Monoxide Specifically Inhibits Cytochrome C Oxidase of Human Mitochondrial Respiratory Chain. Pharmacol Toxicol 2003;93:142-6.
17. Miró Ò, Alonso JR, Casademont J, et al. Oxidative damage on lymphocyte membranes is increased in patients suffering from acute carbon monoxide poisoning. Toxicol Lett 1999;110:219-23.
18. Miró Ò, Alonso JR, López S, et al. Análisis ex vivo de la función mitocondrial en pacientes intoxicados por monóxido de carbono atendidos en urgencias. Med Clin (Barc) 2004;122:401-6.
19. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. Intens Care Med 2011;DOI 10.1007/s00134-011-2262-9.
20. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, et al. Mitochondrial Injury in human Acute Carbon Monoxide Poisoning: The effect of Oxygen Treatment. J Environ Sci Health 2011;29:32-51.
21. Cardellach F, Miró Ò, Casademont J. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2003;348:559.
22. Cardellach F, Garrabou G, Hernández AS, Morén C, et al. Mitochondrial toxicity and reduced intrauterine growth in newborn of smoking pregnant women. Euromit, Zaragoza, 2011.
23. Córdoba S, Garrabou G, Hernandez AS, et al. Tobacco-induced mitochondrial toxicity in adverse perinatal outcome. Euromit, Zaragoza, 2011.
24. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. N Engl J Med 2011;365:537-47.
25. Casademont J, Perea M, López S, et al. Enzymatic diagnosis of oxidative phosphorylation defects on muscle biopsy: Better on tissue homogenate or on a mitochondria-enriched suspension? Med Sci Monit 2004;10:CS49-53.
26. Casademont J, Garrabou G, Miró Ò, et al. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients. J Clin Psychopharmacol 2007;27:284-8.

FRANCESC CARDELLACH I LÓPEZ

- Nascut a Terrassa (Barcelona) el 10-06-1951.
 - Llicenciat en Medicina i Cirurgia (UB, 1975) i Doctor (UB, 1979).
 - Especialista en Medicina Interna (1979).
 - Metge Adjunt (1979-1988), Cap de Secció (1989-2000) i Consultor Sènior (2000-) del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Clínic de Barcelona.
 - Professor Associat de Medicina (1979), Professor Adjunt de Patologia General (1980-1982), Professor Titular de Medicina (1983-2001) i Catedràtic de Medicina (2002-) de la Facultat de Medicina de la UB.
 - Visiting Professor, Universitat Thomas Jefferson, Filadèlfia (1987).
 - Vicedegà (2002-2008) i Degà (2008-) de la Facultat de Medicina de la UB.
 - Acadèmic corresponent RAMC (2006)
 - Acadèmic electe numerari 5-07-2011
 - Ingress numerari 27-11-2011.
- Resposta: Dr. Ciril Rozman Borstnar



Ingrés d'Acadèmics corresponents

EL MEDICAMENT. UN CAMÍ CAP A L'ASÈPSIA. UNA RUTA A L'EXCEL·LÈNCIA

Miquel Ylla-Català Genís

Acadèmic corresponent.

INTRODUCCIÓ

En totes les èpoques de la història s'ha buscat que el medicament assolís el seu objectiu en el malalt, que no és altre que fer-li recuperar la salut. Seria molt complex analitzar aquest aspecte de la medicina vinculat a l'eficàcia del remei des dels començaments dels temps. Tanmateix no es agosarat convenir que la identificació dels termes d'eficàcia i de qualitat tal com els entenem avui, no els trobarem agermanats fins als darrers avenços de la medicina a partir de la segona meitat del segle XIXè i que s'aniran concretant conforme les exigències de qualitat vagin conformant-se d'acord amb la modernització i abast dels conceptes implicats, els avenços científics, i la sensibilitat ètica de cada època.

Vells axiomes ens diuen que la història es repeteix, que no hi ha res de nou sota el sol. Ja Cicerò deia que la història és testimoni dels temps, llum de veritat. Avui no sols podem comprovar que aquestes afirmacions de l'antiga saviesa són reals sinó que en podem trobar bons exemples en l'art de curar malalties, i em sembla adient aplicar-ho a fets concrets de com han evolucionat en aquest art de curar els actes mèdics en especial la cirurgia i en paral·lel comparar-ho amb el camí que ha seguit fins als nostres dies la preparació dels medicaments a escales que ja difícilment poden ésser artesanals, sinó en la fabricació industrial.

Amb certesa aquesta vinculació de l'eficàcia dels actes sanitaris amb la seva qualitat dependrà de l'abast que donem a aquest terme. I si podem dir que sempre prevalen els atributs científics també són de molta importància els ingredients que aporten les qualitats humanes dels diferents estaments, sanitaris: metges, farmacèutics, infermeres... que intervenen, on podem vincular-hi com a enriquiment de l'acció guaridora, components d'acolliment i de confiança.

En el cas concret del medicament, com entitat separada de l'acte mèdic, si volem acostar-nos al concepte que condiona la seva eficàcia, amb els coneixements científics actuals, no podem desvincular-lo d'una característica concreta que és la seva puresa: física, química i biològica no sols de tots els seus ingredients, sinó també de l'entorn en que s'ha fabricat.

Si bé com ja s'ha apuntat la qualitat del medicament vinculada a la seva eficàcia ha estat en termes generals un atribut suposat, també és cert que els criteris que l'han definida s'han enriquit i

concretat en els darrers cinquanta anys. El camí que s'ha seguit fins el dia d'avui podem comparar-lo, marcant distàncies, amb el camí que han anat seguint les millores en la ciència quirúrgica. I és aquí on podem alligonar-nos amb la història.

Fa més de cent anys, ja entrada la segona meitat del segle XIXè, un jove metge anglès, Joseph Lister professor de cirurgia de la Universitat de Glasgow, estava molt preocupat per el poc èxit que tenien les intervencions quirúrgiques, inevitablement sis de cada deu estaven condemnades al fracàs. Eren els temps que les teories de Louis Pasteur i Robert Koch assenyalaven als microbis com responsables d'un gran nombre de malalties, i el jove professor va pensar que també aquells éssers minúsculs podien ser responsables del pus i la putrefacció que tants problemes li donaven. Sense espera va començar a provar diferents substàncies fins assajar un líquid negre i espès; l'àcid carbòlic nom amb el que aleshores es coneixia el fenol. Tot ho tractava al aquell líquid fosc que impedia la proliferació dels bacteris; les ferides, l'instrumental, les mans del cirurgià, i així poc a poc va anar sumant èxits fins aconseguir eradicar al que es coneixia com a "malalties d'hospital". Las sales dels malalts varen canviar la flaire nauseabunda de les ferides putrefactes per la flaire forta i picant del fenol. Així va néixer la cirurgia antisèptica. L'àcid carbòlic era un bon germicida, però era també una eina de dos talls, substància química poderosament forta, atacava els teixits delicats, perjudicava als malalts i fins i tot als cirurgians se'ls feia difícil treballar entre les boirines i vapors de fenol que omplien les sales d'operacions. Es buscaren substàncies d'alternativa al terrible fenol, s'assajà l'àcid bòric, els hipoclorits, sals de mercuri, iode, sulfits, bromurs, i moltes altres substàncies, però moltes d'elles també eren una espasa de doble tall, mataven els microbis però no eren inofensives pels teixits dels malalts. La solució va venir quan altres investigadors varen pensar, -No ens preocupem per matar els bacteris, procurem que no hi entrin, i varen aparèixer els ambients esterilitzats, els ambients sense microbis, els vestits, gorres, mascaretes, guants i instrumental totalment estèril. Havia nascut la cirurgia asèptica.

Aquesta història, sense dubte prou coneguda, es repeteix en certa manera quan seguim el camí recorregut fins aconseguir una qualitat òptima i una puresa microbiològica adient pel medicament. En cap dels dos casos la història es va detenir, la millora continua

no s'ha parat. Trobada la ruta, calia seguir-la amb constants recerques de superació, i avui som testimonis del que s'ha aconseguit. No continuaré parlant dels avenços en el camp quirúrgic, la realitat que vivim és prou il·lustrativa.

En l'àmbit del medicament, de la forma farmacèutica, sempre ha marcat pautes la via d'administració, pautes que d'entrada ens semblarien dominades pel concepte d'esterilitat, imprescindible en les formes d'administració parenteral. Tanmateix, els avenços dels temps ens han demostrat que aquest atribut no és pas un valor absolut, sinó condicionat a l'estadística i al càlcul de probabilitats que caldrà aplicar segons el grau de puresa biològica que cal aconseguir.

Amb tot, a l'hora d'aconseguir una vida llarga al medicament industrial i també en certa manera al medicament fabricat a les farmàcies, s'acudí com a primera opció l'ús d'antibacterians, també coneguts com preservatius que podien tenir la doble funció d'amagar una possible contaminació de les matèries primeres emprades, circumstància no recomanable, i també impedir la multiplicació dels bacteris al llarg de la vida del producte i fins durant el seu ús. No es pot oblidar que el creixement dels microbis és un procés altament dinàmic i que el medicament, o millor la forma farmacèutica passa en la seva obtenció per estadis que poden reunir les condicions òptimes perquè hi hagi un augment ràpid de la contaminació microbiana, com poden ser; variacions en la humitat del producte, magatzematge inadequat, processos de fabricació, envasat i fins aplicació, en resum circumstàncies a vegades complexes i imprevisibles. En cadascun d'aquest cassos es poden a més crear microclimes amb condicions suficients per desencadenar un creixement microbià.

La llista de possibles agents conservants en els medicaments, també ha anat evolucionant, tolerant aquells que poden garantir el manteniment d'una qualitat com la que s'havia obtingut al fabricar-los. Podem parlar en termes d'una certa modernitat de l'ús de: fenol, alcohols bencílic i fenil etílic, Nipagin i Nipasol, és a dir els derivats de p-hidroxibenzoats de metil, etil i propil, sals de Clorhexidina, compostos fenil mercurícs, Tiomersal, àcid benzoic i benzoats, entre d'altres. Salta ja a la vista que l'ús d'aquests productes en els medicaments pot també ésser, tal com abans dèiem en l'ús d'antisèptics en les operacions quirúrgiques, una eina de doble tall. Per diferents raons; la seva toxicitat, la interacció amb les matèries primeres: substància activa i excipients, com també per l'aparició de resistències en front de diferents espècies de bacteris que invalidarien la seva acció.

El camí que ha conduït el medicament modern a una màxima garantia de la seva qualitat i puresa ha estat un altre.

L'EVOLUCIÓ DE LES NORMATIVES.

L'esforç per millorar la qualitat del medicament i la seva efectivitat ha estat, com ja s'ha dit, un activitat ancestral. Acol·lidir-nos a la història de l'evolució d'aquest interès, malgrat ser generalitzat, ens faria fugir del tema, per tant ens cenyirem amb alguns detalls del nostre entorn. Dins l'activitat en aquest sentit a casa nostra cal destacar-

ne les figures d'Arnau de Vilanova (1238-1311) i de Pere Benet Mateu que l'any 1497 va escriure el tractat "liber in examen apothecariorum" Pioners tots dos en la recuperació de formulacions de l'època. Però als 500 anys de la seva publicació no podem deixar d'esmentar la Concòrdia dels Apotecaris de Barcelona de l'any 1511, considerada la segona farmacopea del món, que tingué continuïtat en l'àmbit de les normatives amb les altres Concòrdies de Barcelona del segle XVI i amb les de Saragossa i València. Cal fer un elogi a l'esforç de reglamentació dels apotecaris del nostra ciutat pel seu esperit pactista, típic de casa nostra, en bé del medicament que preparaven. Les normes i els receptaris, com era d'esperar ja que eren una eina de progrés, tingueren la seva continuïtat al país amb el receptari d'Antoni Castell (1596), la Pharmacopea Catalana de Joan d'Alós (1686), les Pharmacopea matritensis (1739 i 1762) i després amb la Pharmacopea Hispana (1794) i Espanyoles (a partir de 1865). Però en totes aquestes normatives es concretava sobre tot la formulació i la forma de preparar els medicaments, cosa que té una explicació si pensem que les matèries primeres emprades eren de composició molt complexa, com també ho era l'obtenció de preparats que després s'empraven en les medicines compostes. No fou fins el segle XXè que les farmacopees de tot el món varen anar incorporant el costum de fixar especificacions de les matèries primeres, substàncies actives i excipients incidint en límits de puresa dels productes i establint toleràncies màximes per els possibles elements contaminants que quasi sempre eren components de degradació o impureses inorgàniques, i a voltes en les normatives es donaven com a complement mètodes de determinació, físics, químics, biològics i fins galènics.

Així ho trobarem en la Farmacopea Espanyola fins a l'edició novena, la Farmacopea Suïssa cinquena edició, la USP XIV (United States Pharmacopea) i la British Pharmacopea 1920, per citar les més importants en ús en aquell moment. En aquestes normes no s'oblidava pas la descripció de les formes farmacèutiques i la seva obtenció, però sense dubte no era pas pel conjunt de la norma una qüestió prioritària. No s'entrava en detall i la interpretació per la preparació industrial del medicament era àmplia. Paulatinament les monografies que feien referència a materials simples anaven progressant.

Per la seva difusió internacional no hi ha dubte que ja a la segona meitat del segle XX s'imposaren les farmacopees dels Estats Units i la Farmacopea Britànica fins que a Europa molts països, divuit, varen signar la convenció de la Farmacopea Europea, l'any 1962 i de seguida agafà un àmbit superior d'influència a la que esdevingut la Comunitat Europea. Aquesta farmacopea, hereva de diferents farmacopees nacionals, s'ha convertit en una de les més influents del món, i finalment cal esmentar que els aspectes regulatoris, impulsats per les diferents administracions sanitàries, han jugat un paper decisiu en el camí per millorar el medicament.

Als darrers anys del segle XX, malgrat encara existir les farmacopees de cada nació com avantsala de l'Europea, després de les reunions ICH (International Conference Harmonisation), amb el procés de reconeixement mutu de les normes que es generen en

l'àrea farmacèutica més important del món, avui quasi podem dir que al contemplar noves millores i recomanacions sols cal fixar-nos en USA, Europa i el Japó per seguir l'evolució consolidada que ens marca les diferents tendències. I en aquestes normes, no sols es manté sinó que es persegueix amb una millora constant, garantir la extrema puresa dels diferents components de la fórmula, i que a més s'amplia la part podem dir-ne galènica amb definició, descripció i preparació de les diferents formes farmacèutiques i el seu control de qualitat final, i a més s'incorporen els darrers mètodes moderns i actuals de determinació analítica, que sense falta inclou ja com a part important la qualitat galènica.

Al contemplar els diferents avenços científics que ens han portat a la realitat actual hi ha jugat un paper molt important l'impacte que han fet en el món analític la implantació de les tècniques separatives recolzades en la seva avaluació quantitativa pels avenços òptics i informàtics, que han suposat un capgirell important i han estat decisives per conèixer la puresa de les primeres matèries, substàncies actives i excipients, que s'usen en la producció de medicaments i també per l'estudi de la seva estabilitat en el producte final. Sense elles no podem definir-nos quan volem garantir l'eficàcia terapèutica d'un preparat al llarg del seu període de comercialització, ni responsabilitzar a un producte de degradació concret d'uns efectes secundaris no desitjables.

Però la millora i garantia de la qualitat del medicament no es para sols en aquests conceptes que hem esmentat. Hi ha moltes altres coses, algunes d'elles conseqüència del plantejament fet, i d'aquelles que ja trobarem en la legislació actual. Fem-ne un recorregut.

LA CONTAMINACIÓ BACTERIANA EN ELS PRODUCTES FARMACÈUTICS: ESTÈRILS I NO ESTÈRILS

Fins a finals dels anys seixanta del passat segle, ningú s'havia preocupat de la condició microbiològica dels medicaments no estèrils, ni tampoc d'una anàlisi crítica del concepte d'esterilitat en els productes que les normatives sanitàries exigien aquesta condició. El tema, al que vaig dedicar els millors anys de la meua vida professional, va originar una reflexió que ha tingut transcendència indubtable en la gestació de les normatives que han seguit.

L'any 1968 un grup de treball integrat per microbiòlegs de les principals firmes farmacèutiques europees va encetar la publicació dels seus estudis com a grup de farmacèutics d'Indústria de la Federació Internacional Farmacèutica (FIP) sobre el tema de la contaminació microbiològica dels medicaments no estèrils. Els seus plantejaments i propostes es concretaren en esforços per evitar la contaminació, o al menys reduir-la a mínims assumibles i dominables. El esforç es fixaren en especial: en les fonts de possible contaminació, les substàncies actives, l'aire, el personal, les superfícies, la maquinària, els recipients i els útils de fabricació i l'envàs final. Entre les possibilitats d'un augment d'aquesta contaminació durant la preparació o la vida del producte, es remarcaren entre d'altres: la forma farmacèutica, els processos de fabricació, la humitat, el magatzematge, i l'envàs final, com podem

veure aspectes ja assenyalats anteriorment. La millora sols es podia aconseguir amb: materials amb baix contingut microbià, la higiene en la fabricació, i l'aplicació amb certa mesura d'agents antimicrobians. Els informes d'aquests experts també donaven mètodes de determinació.

Als Estats Units la reglamentació cap uns objectius similars va seguir un altre ritme. Ja l'any 1906 al presentar-se alteracions en l'envàs de carns i detectar-se problemes greus en la higiene del escorxadors, el Congrés americà va decidir la fundació de la Food and Drug Administration (FDA) que des del moment i amb les possibilitats de l'època va lluitar per la qualitat dels medicaments, amb una data important quan l'any 1938 la FDA exigeix la condició de seguretat en el medicament. Les USP dels anys 60 incorporaren lentament les propostes que venien d'Europa i ho feren aportant petites diferències en els mètodes i en les normatives, fins a coincidir a la pràctica amb les propostes en les que imperava el sentit comú.

Cal destacar que tots aquests avenços en la qualitat del medicament ens porten ja en un camí cap a una producció cada vegada més asèptica. Amb lleugeres variants, avui aquesta filosofia està incorporada a les principals farmacopees i aquesta preocupació i les seves conclusions ha quedat perfectament integrat dins les Normes de Correcte Fabricació de Medicaments (NCF), iniciades com a proposta del Congrés Americà l'any 1962 i avalades per la OMS l'any 1967 en la XX Assemblea Mundial de la Salut. Gràcies a aquests plantejaments, en la producció de medicaments ha imperat el concepte d'asèpsia en font del concepte d'antisèpsia amb una trajectòria semblant al progrés que ha marcat la puresa de l'entorn ambiental en les intervencions quirúrgiques. Cal evitar que els microorganismes penetren en el medicament i les barreres son el control dels productes de partença i el control dels ambients i de l'entorn de les àrees de producció.

Amb tot cal donar dos mèrits indiscutibles a aquest moviment de sensibilització per millorar la qualitat microbiològica de les formes farmacèutiques.

- Ha estat decisiu a l'hora de definir els ambients de treball i el disseny de les plantes de producció.

- El concepte de validació, avui inseparable per aconseguir la garantia de qualitat en el medicament, i que té els seus orígens en la validació dels processos d'esterilització. Es la demostració palpable d'un cas on validar és una garantia mes efectiva que un control final.

LES NORMES DE CORRECTE FABRICACIÓ DE MEDICAMENTS

Com ja es pot deduir, les Normes de Correcta Fabricació, les "Good Manufacturing Practices" no foren un esclat legislatiu de la F.D.A. quan es publicaren per primera vegada l'any 1963, ni una resposta puntual a l'esmena Kefauver Harris al Congrés Americà, sinó el resultat d'una lenta concreció de tots els factors que podien influir en la qualitat del medicament i en la seva seguretat i efectivitat. És la constatació de l'evidència que l'assegurança de la qualitat en un producte farmacèutic no es pot avaluar sols en el producte final. Hi

intervé de forma decisiva tot l'entorn; l'organització, les persones, les instal·lacions i la documentació que dona la prova irrefutable de totes les incidències que s'han produït en una fabricació concreta d'un producte farmacèutic, així com els mètodes emprats per produir-lo i controlar-lo. Assistim a una globalització dels esforços per aconseguir la qualitat, lluny de polítiques fiscalitzadores, com fins aquell moment havia estat les mesures del control de qualitat, sinó amb un esperit integrador on la preocupació per la qualitat comença quan s'ideja un producte i engloba tots els estaments de l'empresa, com una obra col·lectiva fruit d'un esperit i una convicció compartida.

En la resolució adoptada per la 22 Assemblea Mundial de la Salut, en la sessió plenària del 25 de juliol de 1969, a l'aprovar les Normes recomanades per la fabricació i la inspecció de la Qualitat dels Medicaments els assembleistes reafirmen en el text *“ En la Indústria Farmacèutica la inspecció complerta de la producció és indispensable per garantir al consumidor la qualitat dels medicaments que necessita. Cap aportació pot deixar-se a l'atzar, quan les substàncies que es fabriquen poden ser decisives per salvar la vida o per recuperar o conservar la salut”*.

La farmacopea dels Estats Units des de l'any 1980 incorpora en el seu text el “National Formulary” i en l'edició de l'any 1985, USP 21 i NF 16 ja assumeix les Normes de Correcte Fabricació de Medicaments.

Des d'aquests textos a la redacció actual de les Normes de Correcta Fabricació de Medicaments de la Comunitat Europea (1992) i el seu desenvolupament, ha passat un temps en el que els esforços de les indústries i de les autoritats sanitàries s'han sumat per donar resposta al desafiament que a cada moment concret ens estan donant els avenços de la ciència i de la tècnica. Constitueixen els avenços més significatius de l'art farmacèutic fins aconseguir el medicament amb totes les garanties assumibles en cada situació.

La Guia de les NCF aporta un concepte nou i fins a cert punt revolucionari. Un medicament pot ser no correcte si les condicions de fabricació i control de totes les fases de la producció no són les mínimes acceptables per assegurar la seva qualitat. Es sacralitza el que podem anomenar la importància de tot un entorn i les seves circumstàncies que va des de la mateixa organització empresarial fins a les autoinspeccions que garanteixen una autocrítica constant, passant pels locals i equips, la documentació, la producció, el control de la qualitat i les reclamacions i retirada de productes. Cal remarcar la importància dels documents, que han de recollir, fil per randa, totes les incidències per les que ha passat el producte, i el seu examen detallat, amb el vist i pau de la persona qualificada, és necessari per l'alliberament al mercat de qualsevol lot de fabricació. Totes aquestes activitats es fan dessota aixopluc d'una activitat inqüestionable: la gestió de la qualitat.

A part de l'articulat del seu contingut legislatiu que ajudarà a resoldre dubtes en casos concrets, les Normes aporten una filosofia, un esperit i una manera de fer que han marcat a la indústria del medicament com a punt irrenunciable de pertença, des del que mai

es podrà ja retrocedir i gràcies a elles es manté davant un horitzó de millora continuada.

LA SUPÈRACIÓ DINS L'ESPERIT DE LES NORMATIVES

Amb aquestes premisses, amb aquests plantejaments, és evident que la lluita per aconseguir un medicament sols absent de contaminació biològica ha quedat superat. Si pensem que la indústria farmacèutica fa ús avui dia de substàncies amb una activitat farmacològica molt alta, com antibiòtics, hormones, citostàtics, productes amb capacitat sensibilitzadora..., que poden produir reaccions al·lèrgiques, la possible contaminació que pot aparèixer a nivell intern de les instal·lacions i envair els altres productes s'incrementa notablement. De nou podem acudir al símil clínic o hospitalari, no sols cal lluitar amb la malaltia, amb els possibles bacteris, sinó amb tots els agents desfavorables que poden arribar a un entorn on tenim un malalt desfavorit amb les seves defenses naturals pel procés que pateix i fins exposat a increments de virulència per l'aparició en l'ambient hospitalari d'agents patògens més actius. D'aquí que els ambients més crítics, tant a nivell d'hospital com: Unitats de vigilància intensiva, quiròfans, zones especials de cremats... entre d'altres, com en la indústria farmacèutica la preparació d'injectables i les sales de fabricació asèptica s'ha passat a mesurar la seva hipotètica netedat per la possible existència de partícules, siguin o no d'origen biològic. Així impera de nou una radicalització del concepte d'asèpcia que inclou no sols absència d'agents infecciosos sinó qualsevol agent indesitjable per la seva acció patògena o sensibilitzadora. A més conceptes moderns de tractament antimicrobià com són l'aplicació de les esterilitzacions demana conèixer el possible nivell de contaminació, “bioburden” que cal eliminar per tal d'aplicar el grau d'esterilització necessari amb les màximes garanties, sense el risc d'aplicar nivells d'acció i falsa seguretat innecessaris que poden comprometre l'estabilitat del producte.

Aquesta experiència que s'ha anat implementant a nivell hospitalari i a l'entorn de la preparació del medicament, no ha pas quedat reduït en aquest clos relacionat amb la salut. Avui indústries punteres en el desenvolupament de la societat humana, com són l'aeronàutica, la informàtica i la indústria aeroespacial i la mateixa recerca física d'alt nivell, per citar-ne algunes, s'han afegit a aquesta lluita per envoltar els productes que fabriquen, o els objectius que persegueixen, d'un entorn similar al que nosaltres proposem i que l'experiència ens ha anat imposant com a garantia d'èxit.

Tornant a les normatives farmacèutiques, veiem que si bé aquestes s'implementaren ja com a filosofia consolidada en la darrera dècada del segle XX, ha estat a partir d'aquell moment que ha començat un període d'aplicació molt ric en engeni i propostes, primer per adaptar les instal·lacions a les noves exigències, però també calia fer-ho segons el tipus de producció, ja que la producció d'especialitats farmacèutiques és molt diversa i poc a poc s'ha creat la necessitat de disposar de plantes especialitzades o treballar amb campanyes si es fabricaven productes sensibilitzadors o

perillosos, a l'hora de dominar la seva possible presència en els ambients fabrils. Les noves plantes de producció ja construïdes amb exigències post normatives, no s'han pas escapat d'aquesta invitació creativa, i hem assistit a un enriquiment interpretatiu del contingut del que és la llei. Tot ha estat possible perquè a nivell empresarial s'ha acceptat sense discussions que qualitat era sinònim de productivitat, i el diàleg entre legisladors, inspectors i destinataris de la llei, ha estat ampli, fluid i creatiu.

En aquest període de progrés s'ha imposat amb força el concepte de validació, i de qualificació de tot els útils en la cadena productiva, a tots els nivells però d'una manera especial i més decisiva en els mètodes i els processos, tant de control com de producció, com estableix l'estat actual de les normes. Sols així és possible aconseguir un medicament de qualitat repetitiu, ferm en la seva acció terapèutica i segur en la seva administració.

Avui assistim a un desenvolupament de cadascuna de les normatives adaptades a cada tipus de producció i fins a cada forma farmacèutica. Tanmateix, sense deixar de banda cap aspecte em sembla bé destacar dos camps en el que l'aportació dels dissenys industrials farmacèutics ha estat important i fins ha influenciat, com hem assenyalat, en àmbits propers que volien aconseguir els mateixos objectius. Em refereixo als materials emprats en la construcció dels ambients de producció, i al tractament de l'aire. Sense l'estructura adient no seria possible materialitzar l'esperit de les normes.

La norma quan parla dels detalls de com han de ser els locals i l'equipament és molt explícita fins a punts molt concrets, en total vint-i-cinc exigències bàsiques. Com a principi la seva disposició i disseny cal que tinguin com objectiu minimitzar el risc d'errors i permetre una neteja i manteniment efectius per evitar la contaminació creuada, l'acumulació de pols o brutícia i en general qualsevol efecte negatiu per la qualitat dels productes.. Per aconseguir aquests objectius els materials de les superfícies: terra, parets i sostre cal que siguin llises, impermeables i sense fissures, per minimitzar l'acumulació de partícules o microorganismes i permetre l'aplicació repetida d'agents de neteja i desinfecció. Per últim les escòcies tant a nivell del sostre com del terra cal que siguin corbades. Són detalls de construcció emprats avui dia en indrets industrials que tenen els mateixos objectius d'aconseguir una netedat equiparable a la que desitgem pel medicament.

També és de summa importància el tractament de l'aire, amb sistemes de filtres per obtenir diferents qualitats de puresa en partícules i per aconseguir diferències de pressió adients que impedeixin el pas d'aire en teoria més contaminat a espais més nets. El disseny adequat de la instal·lació d'aire en una planta de producció farmacèutica es una obra d'enginyeria d'alt nivell amb l'objectiu d'aconseguir fins a sales amb un nombre de partícules menors de 0,5 µm inferior en nombre a 3500 i cap de 5 nm, amb un contingut de bacteris inferior a 1 ufc. en un cm³ fins a tolerar 20 000 partícules iguals o superiors a 5 µm. Les diferents sales s'articulen segons les operacions farmacèutiques a realitzar i les comprovacions

per assolir i mantenir aquests nivells es realitzen amb l'entorn sense activitat i amb el personal de treball que per lògica ha d'alterar mínimament la qualitat de l'aire obtinguda.

Aquets dos exemples; els dissenys de les plantes de producció i de les instal·lacions de l'aire ens il·lustren fins a quin punt la obtenció del medicament està en situació dinàmica d'aconseguir una ruta d'excel·lència.

A TALL DE CLOENDA

Amb certesa si esguardem en el seu aspecte extern el medicament modern, pensarem que no ha canviat gaire en els darrers cinquanta anys, i dins les formes farmacèutiques, podríem parlar d'una certa avantatge de les formes sòlides per via oral enfront d'altres tipus de medicament, i una franca millora en les característiques dels productes semisòlids i líquids, en especial cremes, gels, pomades i locions que també podríem anomenar amb l'enyorada terminologia clàssica d'ungüents i bàlsams, reservant cada dia més, l'administració de fàrmacs per via parenteral a l'ambient hospitalari.

Però el que hi ha dintre un comprimit, una dragea és radicalment diferent, la ciència galènica amb la col·laboració dels avenços de les ciències afins en especial de la física, ha capgirat la situació i ara a més de la qualitat farmacològica de la substància activa, el que compten són els aspectes tecnològics i biofarmacèutics. Amb aquest plantejament els esforços que condicionen la preparació de productes farmacèutics tenen tres objectius.

1. Racionalització de la dosi, evitar dosis altes que podrien tenir efectes secundaris tòxics i dosis insuficients que poden comprometre l'acció terapèutica. Importància de la dosi.

2. Temps de cessió del medicament òptim, per aconseguir l'efecte terapèutic adient. Importància del temps d'acció.

3. Cessió efectiva de la substància medicamentosa en el punt de l'organisme on ha d'exercir la seva acció. Importància del lloc d'acció.

Aconseguir aquests tres objectius orienta els esforços de la recerca galènica actual i és el camí bàsic del medicament del futur.

Tots aquests reptes ens reafirmen en la convicció que en el medicament modern no ha pas minvat la possibilitat de mantenir-li l'atribut d'obra artística, ans al contrari, ha renovat amb uns trets actuals, moltes vegades, tal com hem dit, amagats a simple vista, i podem assignar-li noves capacitats de seducció, sols aturant-nos en la mestria i la perícia dels professionals que en els diferents estadis de la seva concepció, la seva realització, i del seu us o vida activa, donen raó de com han aconseguit que l'atribut de la qualitat faci honor al paper que des del punt de vista terapèutic li tenim assignat. Aconseguir aquests tres objectius orienta els esforços de la recerca galènica actual i és el camí bàsic del medicament del futur.

És el misteri amagat al profà en la matèria i que justifica la confiança renovada que cada dia hi posen els malalts

Tant de bo aquesta espiral per millorar-ne la qualitat faci honor al proverbi: *L'art d'inventar creix amb els invents.*

Ingrés d'Acadèmics corresponents

PERVIVENÇA HISTÒRICA DELS ANTICS PESOS MEDICINALS CATALANS

Xavier Sorní i Esteva

Acadèmic corresponent.

Quan, ara fa gairebé un any, em sentia, i em sento més encara, molt honorat amb la notícia de la meua elecció com a acadèmic corresponent de la Real Acadèmia de Medicina de Catalunya, em trobava, casualment, mirant de donar resposta a una consulta sobre pesos medicinals catalans. La formulava un grup d'estudiosos que confessava no haver pogut aclarir gran cosa a través dels recursos bibliogràfics més immediats. En concret, necessitaven saber fins quan foren emprats i si el seu ús tingué interrupcions temporals. He de confessar que no vaig poder oferir-los més que una resposta ambigua, ni tan sols després d'haver cercat l'assessorament d'altres historiadors de la Medicina i de la Farmàcia. Conseqüentment, em va semblar que era un tema en el que calia aprofundir i que, segons com, podia arribar a ser l'escollit per al preceptiu discurs d'ingrés en aquesta Reial corporació.

Molt es podria parlar de la diversitat, tipus, famílies i origen dels ponderals medicinals a la Baixa Edat Mitjana, i encara a inicis del Renaixement, que es trobaven en receptes d'origen divers. L'apotecari de Barcelona Pere Benet Matheu, en el seu *Liber in examen apothecariorum...*, obra impresa el 1521, però acabada d'escriure el 1497, en l'apartat "*de Deponderibus*", en cita més de 30 d'unitats de pes que l'apotecari havia de conèixer. En realitat, però, la majoria no eren d'ús habitual, i per això cal centrar-se en els pesos medicinals propis de Catalunya, que eren, com en molts altres territoris, la lliura, l'unça, la dracma, l'escrúpol i el gra. Pere Benet Matheu, encara que de forma molt *sui generis*, indica l'equivalència entre ells, essent clarament l'anomenat sistema salernità, en el qual, la lliura té 12 unces, l'unça 9 dracmes, la dracma 3 escrúpols i l'escrúpol 20 grans. La unitat era el gra, que equivalia al pes d'un gra d'ordi regularment nodrit.

Entre la data d'acabament del llibre i la seva impressió, van passar catorze anys. Fou impresa a Barcelona, el 1511, la *Concordie Apothecariorum Barchinone in medicinis compositis*, editada pel Col·legi d'apotecaris de Barcelona, obra considerada la segona farmacopea del món i la primera de la península. Li manca a aquesta primera Concòrdia una taula pesos i mesures, i també a les edicions posteriors de 1535 i 1587.

L'any 1592, el metge Francisco Vallés (Covarrubias, 1524 - Burgos, 1592), conegut també com a Divino Vallés i considerat el més gran

exponent espanyol de la medicina renaixentista, publicava a Madrid el seu famós *Tratado de las aguas destiladas, pesos y medidas...* Era, segons indica el llibre, «*Médico de Cámara y Protomédico General de los Reinos y Señoríos de Castilla*» i metge personal de Felip II. L'obra era consegüent a la Reial ordenança de Felip II (1591) en matèria d'aigües destil·lades i de pesos i mesures, que, entre altres coses, obligava a emprar a les apotecaries de Castella i a les dels seus regnes i senyories peses medicinals ajustades al marc castellà. Amb aquest sistema de mesura ponderal, la lliura corresponia a 12 unces, l'unça a 8 dracmes, la dracma a 3 escrúpols, i l'escrúpol a 24 grans. Aquest sistema es diferenciava del català en l'unça, que era de 8 dracmes en lloc de 9, i en l'escrúpol, de 24 grans, en lloc de 20.

Francisco Vallés es mostrava en la seva obra absolutament defensor d'aquest sistema, el romà, que era el tradicional de Castella, i contrari al sistema salernità, que era el que propugnaven des de feia alguns anys els apotecaris de Madrid, adduint que en molts llocs s'estava emprant, des de feia més de 300 anys, amb molta aprovació.

L'argument de Vallés era que calia restablir la puresa de les fonts clàssiques davant les alteracions incorporades pels àrabs i salernitans en el decurs de l'Edat mitjana. En canvi, els defensors del sistema salernità no estaven d'acord amb que les peses del marc castellà correspongessin a les usades pels autors de medicaments grecs, romans, llatins i àrabs, ja que diferents regions tingueren peses i mesures diferents.

El mateix 1592, a Barcelona era impresa l'obra del monjo del Monestir de Montserrat Fra Antoni Castell, titulada *Theorica y practica de boticarios...* L'autor dedica un apartat als pesos i mesures. Porta per títol "*Sumario y tratado de los pesos y medidas que aqui se ha hecho mencion*" (f. 335v-342r). No es tracta, però, d'una simple relació de pesos i mesures referits a la seva pròpia obra amb les equivalències corresponents, sinó d'un ampli tractat sobre la matèria, escrit, a més, amb certa intencionalitat.

Castell, segons manifesta, coneixia que s'havia iniciat un intent d'unificació de pesos i mesures. Tot i que veia molt difícil la unificació, n'era totalment partidari, fins al punt que suplicava a tots aquells que tenien càrrecs com el de protofísic o el de cònsol (els col·legis, com el d'apotecaris, eren regjts i administrats per còsols)

que donessin ordres per tal que la medicina es pesés en totes les províncies d'una mateixa manera.

La unificació no es duagué a terme, i per tant, Castella i el seus regnes i senyories continuaren amb l'unça de 8 dracmes i l'escrúpol de 24 grans, mentre que a Catalunya, l'unça era de 9 dracmes i l'escrúpol de 20 grans.

Aquesta no era una qüestió medicinalment anecdòtica. Les peses tenien diferent pes, i així, una mateixa recepta feta a Catalunya o feta a Castella resultava diferent, i en ocasions, especialment quan es tractava de medicaments heroics o tòxics, amb sensibles diferències quan a eficàcia i acció terapèutica. No és el propòsit aprofundir ara en aquesta qüestió, i per això bastarà oferir les equivalències, amb indicació dels grans corresponents.

PESOS MEDICINALS CATALANS

	UNCES	DRACMES	ESCRÚPOLS	GRANS	Grams
LLIURA	12	108	324	6.480	300,000000
UNÇA		9	27	540	25,000000
DRACMA			3	60	2,777778
ESCRÚPOL				20	0,925926
GRA					0,046296

PESOS MEDICINALS DE CASTELLA

	UNCES	DRACMES	ESCRÚPOLS	GRANS	Grams
LLIURA	12	96	288	6.912	345,0698496
UNÇA		8	24	576	28,7559828
DRACMA			3	72	3,5944776
ESCRÚPOL				24	1,1981592
GRA					0,0499233

El 1686, el Protometge del Principat de Catalunya Joan d'Alòs, publicà *Pharmacopea Cathalana...*, farmacopea oficial que obligava a tots els apotecaris de Catalunya, llevat dels de la ciutat de Barcelona, que, gelosos dels seus reials privilegis, continuaven subjectes a la gairebé centenària *Concordia Pharmacopolarum Barcinonensium...*, de 1587. A la primera pàgina, hi ha una "*Praevdia necessaria de ponderibus, et mensuris Medicinalibus*". Els pesos són els medicinals catalans. D'aquesta farmacopea no hi hagué cap edició posterior.

Entre els diversos autors actuals consultats, és clara la tendència i, en alguns casos, el convenciment, que fou en el segle XVIII quan els pesos medicinals catalans deixaren de ser emprats, si més no, legalment i amb fins mèdics.

Claudi Alsina, Gaspar Feliu i Lluís Marquet, en la seva notable obra *Pesos, mides i mesures dels Països Catalans* (Curial Edicions Catalanes, S.A. Barcelona, 1990, p. 82) en ocupar-se dels "Pesos

de farmàcia i medicina" (pàg 82) anoten, sense precisar més, que "a partir del segle XVIII per Decret de Felip V, s'intentà imposar el sistema de pesos basat en la lliura medicinal castellana".

Miquel Crusafont i Sabater, en l'obra *Pesals monetaris de la Corona catalanoaragonesa*, editada a Barcelona el 1999 per l'Institut d'Estudis Catalans indica que "des del principi del segle XVIII els pesos medicinals catalans varen ser abolits, i per al receptor només es podien emprar els pesos medicinals castellans, que eren els prescrits per la *Farmacopea oficial española*". Afegeix que "malgrat tot, els pesos medicinals catalans varen subsistir perquè eren emprats per la compravenda de productes medicinals a l'engròs" (pàgs. 27 i 27).

Es podrien citar molt més exemples, però en bastarà un de més. Núria Mocholí Ripoll en la seva Tesi doctoral *Tarifas de medicamentos en Cataluña* (inèdita. Facultat de Farmàcia de Barcelona, 1984 p. 248) és molt més clara y precisa, afirmant, basant-se en diversos autors, que "a partir del siglo XVIII no podían usarse legalmente en Cataluña las pesas y medidas medicinales catalanas pues habían de usarse las incluidas en las Farmacopeas Matritenses, Hispanas y Españolas".

Certament, el 1739, a Madrid, fou editada per l'Academia Médica Matritense la primera *Pharmacopoeia Matritensis...* El capítol VI (pàg. 105) està dedicat a "*De ponderibus, et mensuris medicis...*". Els pesos medicinals són els castellans, és a dir, l'unça té 8 dracmes i l'escrúpol 24 grans. En aquest punt és important remarcar que està molt estesa la creença que aquesta farmacopea oficial obligava als apotecaris catalans, cosa que justifica l'afirmació continguda en l'esmentat estudi de Mocholí Ripoll. De fet, però, no és cert que *Pharmacopoeia Matritensis...* regís a Catalunya. Inclou aquesta farmacopea un "Despacho del Real Protomedicato" que ordena que "*...los Boticarios de estos Reynos, sugetos á nuestra jurisdicción, se conformen con el dicho libro en la composición de medicinas Galénicas y Chymicas, sin apartarse de su methodo en cosa alguna, teniéndole a éste fin en sus Oficinas*". Indica ben clarament que fa referència als apotecaris dels regnes sobre els que tenia jurisdicció el Real Protomedicato de Castilla, és a dir, el regne de Castella i els seus regnes assimilats, i no sobre el demás regnes, principats, comtats, etc., propis del monarca. El 1762, també a Madrid, fou editada la segona edició, que inclou també el "Despacho del Real Protomedicato" y, a continuació, la "*Auxiliatoria del Real y Supremo Consejo de Castilla...*". L'àmbit definit és el mateix que en la primera edició.

Hi ha molts més arguments en contra que *Pharmacopoeia Matritensis...* regia a Catalunya. Un de molt clar és que el 1788, 26 anys després de la segona edició, era imprès a Barcelona el "*Discurso sobre la necesidad de una farmacopea nueva en la Ciudad Barcelona, y Principado de Cataluña*", de l'apotecari de Barcelona Antoni Savall i Valdejuili. Els apotecaris de Barcelona encara seguien la Concòrdia de 1587 i els de la resta del país la *Pharmacopea Cathalana...* (1686) del protometge del Principat Joan d'Alòs.

Uns anys més tard, el 1794 s'edità a Madrid *Pharmacopoea Hispana*. En el capítol II (pàg. 51) s'ocupa de "Pondera, et mensurae". Indica que la lliura consta de 12 unces, l'unça de 8 dracmes, la dracma de tres escrúpols, i l'escrúpol de 24 grans. És, doncs, el sistema castellà de pesos. El punt crític és que Carles IV, tal com consta a la pròpia farmacopea, la fa extensiva "*in universis Hispaniae*", la qual cosa ve a dir que aquesta farmacopea, amb els seus pesos, era de seguiment obligat a Catalunya.

A aquesta primera edició de *Pharmacopoea Hispana* succeí una segona, impresa el 1797, una tercera el 1803 i una quarta el 1817. En totes aquestes edicions l'equivalència de pesos és la mateixa.

El que es planteja, i aquest és el punt clau del present discurs, és si la publicació, el 1794, de la primera edició de *Pharmacopoea Hispana* posà realment fi al sistema ponderal medicinal català. La resposta, en principi, sembla que ha de ser plenament afirmativa, i així s'estimà fins que una recerca bibliogràfica aprofundida ho començà a qüestionar.

Fou gairebé per causalitat, que fou consultada l'obra de Joan Baptista Foix i Gual *Arte de recetar y Formulario práctico...*, impresa a Barcelona l'any 1835. Cal dir que el Dr. Foix i Gual (1780-1865), segons el mateix llibre, era Catedràtic de Terapèutica i Matèria Mèdica en el Reial Col·legi de Medicina i Cirurgia de Barcelona i que publicava el llibre com a "*Obra útil á los cursantes de Medicina y Cirujía*". A la pàgina 11 s'hi troba una "*Tabla de los pesos según la Farmacopea española*". Són els pesos medicinals castellans, però l'autor precisa que "*En el Principado de Cataluña la onza tiene nueve dragmas y el escrúpulo 20 granos*". És a dir, que, segons aquest autor, els pesos medicinals catalans encara es feien servir l'any 1835, quan feia ja 18 anys que regia la quarta edició de *Pharmacopoea Hispana*.

Avançant una mica en el temps, el 1840 era impresa a Barcelona la traducció al castellà de l'obra del farmacèutic francès Eugène Soubeiran, amb el títol *Tratado de farmacia teórica y práctica*. El traductor fou Josep Oriol Ronquillo, que era, segon indica la portada, "*Licenciado en farmacia, y socio correspondiente de la Nacional Academia de Medicina y Cirujia de Barcelona*". En el Tomo II (pàg. 798), en apèndix, Josep Oriol Ronquillo hi afegeix els "*Pesos medicinales españoles*" amb els seus símbols i equivalències. És, com era d'esperar, la metrologia ponderal castellana, però unes anotacions del mateix traductor adverteixen que a Catalunya és diferent, que la lliura consta de nou dracmes, la dracma de 60 grans i l'escrúpol de 20 grans.

Cinc anys més tard, el 1845, s'edità, també a Barcelona, la traducció d'una altra edició francesa de l'obra de Soubeiran, ara amb el títol *Nuevo tratado de Farmacia teórica y práctica...* El traductor fou també Josep Oriol Ronquillo. Aquest, en afegir-hi els "*Pesos medicinales españoles*" anotà exactament el mateix que en l'edició anterior respecte a Catalunya. Per tant, els pesos medicinals catalans estaven encara en ús el 1845.

Un fet remarcable esdevingut al cap de poc fou l'aprovació, el 19 de juliol de 1849, regnant Isabel II, de "La ley de pesas y medidas",

que establia el sistema mètric decimal a tot Espanya i a les possessions americanes i asiàtiques. L'article primer del Decret establia que «en todos los dominios españoles habrá un solo sistema de medidas y pesas». La pròpia llei, però, demorava la definitiva obligatorietat del nou sistema en pro d'una bona adaptació al mateix.

Sis anys després d'aquesta llei, el 1855, i vigent encara la quarta edició de *Pharmacopoea Hispana* (1817), fou impresa, també a Barcelona, la tercera edició de l'obra del Dr. Juan Bautista Foix i Gual *Arte de recetar o formulario práctico...* En relació amb els pesos medicinals catalans, l'autor anotà exactament el mateix que en la ja esmentada primera edició de 1835, "*En el Principado de Cataluña la onza tiene nueve dragmas y el escrúpulo 20 granos*".

Molts més exemples, que s'obvien en pro de la brevetat, es podrien citar per demostrar que més enllà de la segona meitat del segle XIX els pesos medicinals catalans encara eren usats, malgrat la imposició, via farmacopea, del sistema ponderal castellà des de 1784. El que es planteja ara és com era possible aquesta, si més no aparent, anomalia jurídica.

Una resposta plenament convincent s'ha trobat en el *Tratado elemental de Materia Médica externa* de Francesc Joanich, obra impresa a Barcelona el 1836. El Dr. Joanich era Catedràtic del Reial Col·legi de Medicina i Cirurgia de Barcelona. A la plana 455 s'inicia l'apartat "*Arte de recetar*", en el qual s'ocupa dels pesos medicinals. Indica que la lliura medicinal consta de 12 unces, l'unça de 8 dracmes, la dracma de 3 escrúpols i l'escrúpol de 24 grans. És el sistema de peses medicinals castellà, que és el de les farmacopees hispanes, però afegeix un paràgraf absolutament aclaridor per a la qüestió plantejada:

"En las cuatro provincias de Barcelona, Lérida, Tarragona y Gerona se rigen comunmente los farmacéuticos por la antigua farmacopea catalana, cuya libra consta asimismo de doce onzas; pero la onza tiene nueve dracmas, la dracma tres escrúpulos, y el escrúpulo veinte granos. Mas como en la confección de los preparados oficiales deben arreglarse por ley á la farmacopea española, en el sentido de esta deben poner sus ingredientes; y en rigor solo se gobiernan por la farmacopea catalana para despachar las fórmulas extemporáneas".

Així, doncs, i res s'ha trobat que ho contradigui, els medicaments que eren a la farmacopea, és a dir els medicaments oficials, s'havien de confeccionar emprant el sistema de peses castellà, però els medicaments que el metge receptava i que no eren a la farmacopea es feien d'acord amb el sistema de peses català.

Fins quan perdurà aquesta situació?

Durant els anys seixanta del segle XIX, el sistema mètric decimal encara no era obligatori a Espanya, però començava a ser present en moltes activitats, i d'aquí que moltes publicacions de caràcter general s'ocupessin de les reduccions o equivalències dels pesos i mesures al nou sistema, normalment sense descuidar fer referència als pesos medicinals. Un exemple, pot ser l'obra de José Salvadó *El Consultor catalán ó el auxiliar de escritor*, impresa a

Barcelona el 1860 (Lib. de J. Oliveres). L'apartat "*Reducciones generales para las cuatro provincias catalanas*" comença precisament pel "*Peso medicinal*", anotant la "*Reducción de libras, onzas, dracmas, escrúpulos y granos á kilogramos, gramos, etc.*" (pàg. 293).

Fins el 1865 no fou editada una nova farmacopea. Aquesta ja no portava per títol *Pharmacopea Hispana*, com les quatre edicions anteriors de 1794, 1797, 1803 i 1817, sinó *Farmacopea Española. Quinta edición*. Els ponderals d'aquesta farmacopea continuen essent: la lliura de 12 unces, l'unça de 8 dracmes, la dracma de 3 escrúpols i l'escrúpol de 24 grans. Res havia canviat.

Especial menció cal fer d'un detall d'una obra impresa a València dos anys després. el 1867 (Imp. de José Domenech), titulada "*Balanza métrica, ó sea Igualdad de las pesas y medidas legales de Castilla, las de las cuarenta y nueve provincias de España, sus posesiones de Ultramar, Isla de Cuba, Puerto-Rico y Filipinas, y las de Francia, Inglaterra y Portugal: todas con el sistema métrico y viceversa*". A la pàgina 109 s'ocupa de les "*Medidas medicinales*", començant per la "*Subdivisión de estas pesas en Cataluña*". Abans d'oferir l'equivalència amb les mètriques decimals i viceversa, indica que la lliura són 12 unces i, en aquest punt, l'autor, Antonio Aravaca y Torrent, insereix una nota a peu de pàgina, referida a l'unça, que diu textualment: "*Este peso se usa solo para la venta de*

medicinas al por mayor; pues para el recetario, no puede usarse otro que el que marca la Farmacopea española que es el medicinal de Castilla. También se usa para la venta al por mayor del peso común ó civil, dividiendo la onza en 12 dragmas, y la dragma en 60 granos". Són afirmacions que, en principi, desconcerten i poden crear confusió, però que ben analitzades semblen corroborar que els medicaments oficinals (els inclosos a la farmacopea) no es podien fer amb els pesos catalans, però si la resta, els magistrals i els venuts a l'engròs. A banda, no deixa de tenir interès la utilització de l'unça medicinal catalana com a pesa comuna per a la venda a l'engròs.

El 1879, per Decret de 14 de febrer, quedava establerta la definitiva obligatorietat del sistema mètric decimal a partir del primer de juliol de 1880, la qual cosa, legalment, venia a posar fi als antics pesos medicinals, tant catalans com castellans. En la següent edició de la *Farmacopea Española*, la sisena, de 1884, ja es dóna el canvi al sistema mètric, oferint la pròpia farmacopea l'equivalència en grams dels antics pesos castellans: 1 lliura=345 grams, 1 unça=28,8 g, 1 dracma=3,6 g, 1 escrúpol=1,2 g i 1 gra = 0,05 g.

Arribats en aquest punt, i tot confiant haver argumentat bé que els pesos medicinals catalans pervisqueren, encara que amb una notable restricció, fins la implantació definitiva del sistema mètric decimal, dono per finalitzat el discurs. Moltes gràcies.

Ingrés d'Acadèmics corresponents

FACTORS PRENATALS MATERNS QUE AFECTEN EL DESENVOLUPAMENT DEL NEN

Josefa Canals i Sans

Acadèmica corresponent.

Excel·lentíssim Senyor President, il·lustres acadèmics, estimats companys, amics i familiars.

L'elecció del tema d'aquest discurs és la confluència de diverses línies de recerca en què he anat treballant al llarg de la meua vida professional. Un any abans d'acabar la llicenciatura, vaig començar col·laborant amb la Unitat de Pediatria de la URV (aleshores UB) aprenent la metodologia de la investigació epidemiològica en el camp dels hàbits alimentaris i estat nutricional de la població infantil. Gràcies al contacte a l'any 1987 amb la Dra Edelmira Domènech, vaig iniciar el treball en salut mental de nens i adolescents en el que hem continuat fins l'actualitat. La unió d'aquests camps d'estudis ha dirigit més recentment a la recerca epidemiològica de factors nutricionals, i psicològics materns que poden condicionar la conducta del nadó i el seu desenvolupament.

Avui parlaré principalment del paper de l'ansietat i dels micronutrients ferro i àcid fòlic de la mare gestant del nostre entorn, sobre la conducta del nadó.

L'ENTORN INTRAUTERÍ I LA SALUT A LLARG TERMINI

Fa menys de 10 anys, Barker et al (2002) van formular, dins del camp de l'epidemiologia, la hipòtesi de programació fetal referint-se als orígens fetals en el desenvolupament de la salut i la malaltia. En algunes malalties cròniques, com les cardiopaties o la síndrome metabòlica, s'ha vist que poden ser factors de risc més importants una alimentació inapropiada o patir estrès a nivell prenatal, que els propis hàbits alimentaris a l'edat adulta. Així, s'ha comprovat en adults de diferents grups geogràfics i en immigrants (Barker et al., 1989; Ong, 2006; Schwingel et al., 2007), que tenir un pes baix al néixer seguit d'un ràpid creixement postnatal per millors condicions de vida, comporta un risc més alt i a edats més primerenques de malalties cardiovasculars i síndrome metabòlica. Sembla ser que el nen que a nivell intrauterí prediu un món alimentari hostil, modifica de manera congruent el seu metabolisme a través de mecanismes epigenètics. Els resultats negatius sobre la salut posterior es relacionen amb una alteració de la sensibilitat a la insulina i de l'activitat de l'eix hipotàlam-hipofisari-adrenal (Ellison, 2010). També, recentment s'ha vist que l'entorn prenatal s'ha relacionat amb altres malalties com els càncers de mama i de l'aparell reproductor, amb l'osteoporosi

(Barbieri, 2008) i tanmateix amb aspectes psicològics i psicopatològics a llarg terme.

L'ENTORN INTRAUTERÍ I EL NEURODESENVOLUPAMENT

En relació a aquest últim aspecte, el cervell és un òrgan altament vulnerable; el seu desenvolupament s'inicia en el període embrionari, el seu volum augmenta fins el 260% en el tercer trimestre de l'embaràs, i al naixement, totes les neurones destinades al còrtex hi són presents i han aconseguit la seva posició. Aquest procés llarg i complex té altes necessitats metabòliques que s'assoleixen amb un adequat aport de nutrients i O_2 . Per tant, a part dels factors genètics, l'entorn intrauterí és el determinant més important del neurodesenvolupament, i factors com la nutrició i la conducta materna, o l'exposició-consum d'algunes substàncies, són condicions controlables que impacten en el desenvolupament fetal cerebral i en el posterior neurodesenvolupament (Ellison, 2010; Field, 2010; Lebel et al., 2011; Santos de Souza et al., 2011; Veena et al., 2010). Aspectes tant subtils com l'estimulació tàctil de les mares en el període prenatal, segons un estudi fet en rates, va comportar una reorganització neuronatòmica, concretament en el còrtex prefrontal i nucli estriat, que es va relacionar posteriorment amb una conducta menys agressiva i amb menys risc en l'addicció a tòxics.

El coneixement de factors ambientals que afecten el desenvolupament del SNC així com conèixer el període més sensible pel seu efecte són aspectes crucials en salut pública.

Els estudis de Susser i col·laboradors, a partir de l'observació dels fills de les dones holandeses que van estar embarassades durant l'ocupació nazi i posteriorment dels fills de dones que a la Xina van patir també restricció alimentària (Susser et al., 2008), van mostrar que el risc d'esquizofrenia i trastorns de l'espectre esquizoide era significativament més alt en els que les seves mares havien patit privació alimentària, concretament quan s'havia donat al llarg del segon trimestre de l'embaràs. També, Costello et al (2007) als EU, van trobar que la prevalença de depressió adolescent va ser 4 vegades més alta (38,1%) en noies que havien tingut pes baix al naixement comparat amb noies que havien tingut pes normal (8,4%). En relació als nois (4,9%), la prevalença era 7 vegades més alta, independentment del pes que aquests havien tingut i controlat per

altres variables de risc perinatals i posteriors. Les experiències negatives viscudes per les nenes que havien estat de baix pes va augmentar significativament la prevalença de depressió. Aquestes nenes s'havien fet més sensibles a aconteixements adversos postnatals en termes del seu risc de depressió i aquest efecte es podria relacionar amb una possible alteració de la resposta fisiològica a l'estrès i implicació de l'eix hipotàlam-hipofisari-adrenal. Canvis neurofisiològics estables en els sistemes de resposta a l'estrès a l'edat adulta, com increment de la corticosterona basal, descens del nivell de proteïna del receptor de glucocorticoides en el còrtex frontal i l'hipocamp i alteracions en neurones noradrenèrgiques, s'han mostrat en estudis recents fets en rates sotmeses a estrès prenatal (Green et al., 2011).

EL COMPORTAMENT NEONATAL: L'EFFECTE DE L'ANSIETAT DE LA MARE

El comportament neonatal, com a manifestació del neurodesenvolupament és un tret fenotípic resultat de la interacció entre variables ambientals que s'han donat intraúter i la dotació genètica del fetus (Stanojevic et al., 2011). Per tant, l'observació del comportament neonatal és un mètode primerenc d'avaluació que pot permetre la detecció de nens a risc futur. El nou-nat presenta tot un repertori de comportaments i reaccions que fan que la seva manera de respondre als estímuls de l'entorn sigui única sent un ésser competent i actiu en el seu propi desenvolupament. Vaig començar l'estudi del comportament neonatal amb l'escala estandaritzada de Berry Brazelton (Brazelton & Nugent, 1995) ara fa quasi 20 anys. L'avaluació del nadó mitjançant aquesta escala es desenvolupa dins d'un context interactiu i dinàmic amb l'examinador, qui d'una manera sensible ha de saber provocar la millor actuació de l'infant.

En un estudi de mares controlades a l'Hospital St. Joan de Reus des d'abans de la concepció fins el naixement, hem pogut comprovar com nivells moderats d'ansietat materna prenatal (no trastorns d'ansietat), han comportat un efecte en el neurodesenvolupament que es detecta en la conducta del nadó avaluada per l'escala de Brazelton. Les dones amb més ansietat tenien significativament nadons amb una pitjor capacitat de la regulació d'estat i pitjor funcionament motor (Canals et al., 2003). Aquests nens van ser seguits durant el primer any de vida i als 6 anys, i hem observat com les conductes primerenques d'autoregulació van predir el desenvolupament psicomotor i l'afecte negatiu als 12 mesos, i la capacitat intel·lectual als 6 anys (Canals et al., 2011).

El paper de l'ansietat va ser trobat també per altres autors (Browsers et al., 2001) i les dades van ser replicades per nosaltres mateixos amb una mostra més gran de mares també a la ciutat de Reus (n=259) (Hernández et al., 2008). En aquest últim estudi, vam observar que nivells més alts d'ansietat afectaven la conducta interactiva-social dels nadons, i en canvi, l'estabilitat emocional de la mare millorava l'autoregulació i altres aspectes de la conducta de l'infant que predisposen que els nens tinguin una millor interacció

amb els seus pares. El seguiment als 6 anys va mostrar que un pitjor rendiment en la conducta interactiva-social (o d'orientació) en el nadons va predir problemes psicològics tant emocionals com conductuals (Canals et al., 2006).

També és força interessant la troballa que l'ansietat de la mare té un efecte diferent segons el sexe del nen (Hernández et al., 2010). Els barons tenen pitjor capacitat d'organització de l'estat i millor valoració en l'estabilitat del sistema nerviós autònom. En aquest últim cas, podríem pensar que la resposta hormonal prenatal a la situació d'ansietat lleu prepara al SNC del fetus per fer front a situacions d'estrès en el període neonatal. Els nostres resultats podrien ser explicats segons les hipòtesis biològiques que suggereixen que l'ansietat materna prenatal pot donar alliberació de catecolamines que produeixen vasoconstricció de les artèries uterina i umbilical, i secundàriament, disminució de flux sanguini al fetus amb la subseqüent restricció d'O₂ i nutrients. També l'estrès que apercep la mare augmenta els nivells de cortisol i interfereix el desenvolupament de l'eix hipotalàmic-hipofisari-adrenal del fetus. En el cas dels barons és possible una interacció entre els andrògens fetals, les catecolamines i el cortisol sobre el desenvolupament del SNC. Els canvis cerebrals que poden donar l'ansietat i l'estrès pot conferir una futura vulnerabilitat a situacions ambientals adverses, com han observat O'Connor et al. (2003) trobant un increment de problemes psicològics a l'edat infantil, o com han mostrat Costello et al. (2007), amb un risc més elevat de depressió en noies adolescents. D'altra banda, la hipersecreció de cortisol s'ha relacionat amb una disfunció dopaminèrgica; així les mares amb baixos nivells de dopamina tenen també fills amb nivells més baixos de dopamina (Field et al., 2008) i que presenten ja en els primers mesos de vida estils de temperament que comporten risc de psicopatologia (Auerbach et al., 2001).

EFFECTES DELS FOLATS EN L'EMBARÀS SOBRE EL NEURODESENVOLUPAMENT

La nutrició materna prenatal és un altre factor que afecta el desenvolupament del nen, però si bé desnutricions globals tenen un efecte devastador sobre el desenvolupament cerebral fetal, també les deficiències en vitamines, minerals i macronutrients, que es donen especialment en països desenvolupats, poden ser igualment perjudicials. Tots els nutrients són importants pel desenvolupament del cervell però alguns, com són els folats, les vitamines del complex B, el zinc, el iode, el ferro, les proteïnes i els àcids grassos hi tenen un paper essencial (Dauncey, 2009; Koletzko et al., 2011; Massaro et al., 2006; Veena et al., 2010). A part de l'evidència ben coneguda del paper que tenen els folats amb el tancament del tub neural, poc és conegut en relació al funcionament cognitiu del nen. Els folats actuen com coenzim en la síntesis d'AA i àcids nucleics, pel que la seva deficiència condueix a una alteració en la mitosi i en la síntesis de proteïnes. L'àcid fòlic és el cofactor necessari per metilar l'homocisteïna a metionina, element essencial pel desenvolupament

primerenc del SNC Ateses les altes necessitats de folats en l'embaràs, es recomana que totes les dones siguin suplementades durant el període periconcepcional. Un estudi recent fet a la Índia (Veena et al, 2010) ha trobat que altes concentracions de folats a la setmana 30 de gestació es relacionaven amb millor rendiment cognitiu del nen a l'edat de 9-10 anys. També els autors d'un ample estudi holandès de cohorts (Generation R), van mostrar que la suplementació amb àcid fòlic durant el primer trimestre de l'embaràs va actuar com protector de problemes psicològics, tant emocionals com conductuals en els seus fills de 6 anys (Rozas et al., 2009). Cap dels estudis fets ha avaluat l'estat preconcepcional de folats i homocisteïna en relació al desenvolupament psicològic del nen. Nosaltres hem evidenciat en les mares seguides a l'estudi de Reus, que nivells alts d'homocisteïna a la preconcepció incrementen quasi 5 vegades (OR de 4,8, model ajustat per variables socials el risc de tenir baix desenvolupament psicomotor als 4 mesos d'edat, segons l'escala de Bayley. Aquesta relació va ser més important a l'edat de 6 anys, ja que els alts nivells d'homocisteïna preconceptionals van predir significativament el baix quocient intel·lectual segons l'escala WIPPSI (OR de 4,8 pel QI manipulatiu, OR de 3,9 pel QI verbal .i OR de 6,2 pel QI total, ajustat per variables psicopatològiques dels nens i les mares, nutricionals i sociodemogràfiques) (Murphy et al., 2007).

Malgrat però que s'ha demostrat la relació de la ingesta inadequada d'àcid fòlic amb els defectes del tub neural i a llarg plaç amb problemes cognitius i psicopatològics, Rogers (2008) ha formulat una hipòtesis que relaciona l'increment de la suplementació d'àcid fòlic amb l'augment en els últims anys de la prevalença de trastorns de l'espectre autista. Aquesta relació es donaria a través del trencament d'un procés de selecció natural. La hipòtesis es basa en què si mares i fetus que presenten la mutació genètica que afecta un enzim necessari pel metabolisme del folat (mutació C677T de l'enzim MTHFR), reben altes quantitats d'àcid fòlic a la gestació, els nivells d'homocisteïna són normals i no es produeix avortament. Els nens neixen amb el polimorfisme, aspecte desconegut pel seu pediatra, i que si no són suplementats postnatalment amb àcid fòlic tindran risc d'alteracions en el neurodesenvolupament i d'autisme (Currenti, 2010).

L'ESTAT PRENATAL DE FERRO MATERN I LA CONDUCTA NEONATAL.

Per un altre cantó, l'estudi de la ingesta dietètica de les mares que vàrem seguir (95 dones) des de la preconcepció, i a les setmanes 6, 10, 26 i 38 de l'embaràs, va mostrar que la ingesta de vitamina B1, B6 a l'inici de l'embaràs (setmana 6) i de ferro al final tenien un efecte positiu i significatiu sobre la conducta motora del nadó. Concretament, la ingesta de ferro va explicar el 21,5% de la variabilitat de la conducta motora, independent d'altres variables d'ajust (Cucó et al., 2005). Altres treballs que han avaluat a nivell bioquímic tant la deficiència de ferro com l'anèmia en l'embaràs, han trobat que el desenvolupament psicomotor pot continuar estant

alterat a edats posteriors (Tamura et al., 2002; Pérez et al., 2005). El ferro és indispensable pel creixement fetal i concretament per la síntesi d'hemoglobina però també pel desenvolupament del SNC, perquè és necessari per la formació de sinapsis, la mielinització, la síntesi de neurotransmissors i la síntesi d'ADN (Benton, 2008; Lozoff et al., 2006, Massaro et al., 2006). Si hi ha dèficit de ferro, aquest cobreix prioritàriament la síntesi d'hemoglobina, pel que el cervell es queda en risc. Segons l'Organització Mundial de la Salut (2001), el dèficit de ferro és l'alteració nutricional més comuna i en l'embaràs es troba entre el 18% i el 40% en els països desenvolupats i entre el 30-70% en països en vies de desenvolupament. Per aquestes raons, es recomana una suplementació, que segons directrius internacionals està entre 60 mg/dia i 120 mg/dia depenent del temps en què s'iniciï i de la presència o no d'anèmia. No obstant, un metanàlisi recent (Szajewska et al., 2010) posa en dubte l'efecte de la suplementació en dones no anèmiques pel que fa el rendiment cognitiu al llarg del desenvolupament. Així, amb l'objectiu d'analitzar la relació entre l'estat de ferro de la mare i la conducta del seu nadó i el seu desenvolupament, hem estudiat una mostra de 216 mares sanes i ben nodrides de la població de Reus que van rebre la suplementació de ferro (40-60 mg/dia) des de la setmana 15 de l'embaràs. Quan el dèficit de ferro, definit segons criteris de l'OMS (2001, 2008), es va donar en el primer i segon trimestre de l'embaràs, va predir la puntuació en el clúster del sistema nerviós autònom de l'escala de Brazelton. Quan es va trobar en el tercer trimestre, va ser predictor d'altres aspectes conductuals com l'organització de l'estat i la conducta motora (Hernández et al., 2011). El dèficit de ferro en aquestes embarassades del nostre entorn ha arribat a percentatges entre el 62,5% i el 73,1% (segons paràmetres usats) al tercer trimestre de l'embaràs tot i que aquestes mares reben suplementació. Els efectes sobre la conducta del nadó són diferents en funció del moment de la gestació en què es dona. Ens queda estudiar si aquests nens que estem seguint tindran efectes posteriors en el desenvolupament psicomotor, cognitiu i conducta.

EL TABAC A L'EMBARÀS I EL COMPORTAMENT NEONATAL.

Per últim, voldria reflectir els resultats que hem trobat respecte a l'exposició de nicotina. Es coneixen els efectes clars que el fumar té sobre el curs de l'embaràs: el baix pes per l'edat de gestació o la síndrome de mort sobtada en el lactant, però molts pocs estudis han explorat la seva relació amb la conducta neonatal i l'efecte que té sobre el nen quan la mare rep passivament el fum. Malgrat el coneixement que és tòxic i teratogènic, un 26.6% de dones embarassades a Espanya fumen (Nerín i Jané, 2007) i en el nostre treball fet abans de la llei antitabac (gener 2011) en 282 dones, el 22% fumava, encara que 15 o menys cigarretes/dia, i el 6% eren fumadores passives (a la feina o a casa). Hem vist, que fumar activa o passivament, afecta aspectes del desenvolupament conductual,

independentment de factors sociodemogràfics, obstètrics i pediàtrics. Així, s'ha constatat que en ambdós casos, la conducta d'habitació del nadó és significativament més baixa. Les mares fumadores passives tenien nadons que rendien pitjor en el sistema motor i en la capacitat d'orientació-atenció. I en les mares que fumaven, els seus fills mostraven una pitjor regulació i organització de l'estat (Hernández et al., 2011). Aquestes característiques conductuals primerenques s'han relacionat amb problemes psicològics i pitjor desenvolupament cognitiu a l'edat de 6 anys (Canals et al., 2006, 2011) i recolzen l'efecte que té el tabac en el risc del trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat.

CLOENDA

Us he parlat al llarg d'aquesta exposició d'un contingut basat en hipòtesis i resultats científics recents que caldrà demostrar amb properes investigacions, però són els petits coneixements els que ens ajuden a avançar, i això és precisament un dels aspectes que em motiva a treballar en la feina universitària.

No voldria acabar aquest discurs sense expressar el meu agraïment a diverses persones amb les que he compartit la preocupació per la salut mental del nen, molt especialment a la professora Edelmira Domènech, Mestra que em va introduir a l'estudi de la psicopatologia del nen i que m'ha acompanyat en un camí professional i personal durant 25 anys. També als companys del grup de recerca, amb els que hem integrat les diverses disciplines i sense els quals no hagués pogut treballar. A tots els membres de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i al seu President, gràcies per aquest nomenament.

Moltes gràcies a tots.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Auerbach J.G., Landau R., Berger A., Arbelle S., et al. Neonatal behavior of infants at familial risk of ADHD. *Infant Behavior and Development* 2005; 28: 220-224.
- Barbieri R.L. Update in female reproduction: A life-cycle approach. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008; 93: 2439-2446.
- Barker D.J., Eriksson J.G., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31: 1235-1239.
- Barker D.J., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.E. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *British Medical Journal* 1989; 298: 564-567.
- Benton 2008; Micronutrients status, cognition and behavioural problems in childhood. *Eur J Nutr* 2008;47 (suppl 3): 38-50.
- Browsers E.P., Van Baar A.L., Pop V.J.M. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior and Development* 2001; 24: 95-106.
- Brazelton T.B., Nugent J.K. Escala para la evaluación del comportamiento neonatal 1997. Barcelona: Paidós. Edició original: 1995. Neonatal Behavioral Assessment Scale. 3rd edition. Clinics in Development Medicine N° 137. Londres: Mc Keith Press.
- Canals J., Fernández-Ballart J.D., Esparó G. Evolution of neonatal behaviour assessment scale scores in the first month of life. *Infant Behavior and Development* 2003; 26: 227-237.
- Canals J., Esparó G., Fernández-Ballart J.D. Neonatal behaviour characteristics and psychological problems at 6 years. *Acta Paediatrica* 2006; 95:1412-1417.
- Canals J., Hernández-Martínez C., Esparó G., Fernández-Ballart J.D. Neonatal Behavioral Assessment Scale as a predictor of cognitive development and IQ in full-term infants: a 6-year longitudinal study. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 1331-1337.
- Costello E.J., Worthman C., Erkanli A., Angold A. Prediction from low birth weight to female adolescent depression: A test of competing hypotheses. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64: 338-344.
- Cucó G., Fernández-Ballart J., Arija V., Canals J. Effect of B1, B6 and iron intake during pregnancy on neonatal behaviour. *International Journal of Vitamins and Nutritional Research* 2005; 75: 320-326.
- Currenti S.A. Understanding and determining the etiology of autism. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2010; 30: 161-171.
- Ellison P.T. Fetal programming and fetal psychology. *Infant and Child Development*, 2010; 19: 6-20.
- Green M.K., Rani C.S., Joshi A., Soto-Piña A.E. et al. Prenatal stress induces long term stress vulnerability, compromising stress response systems in the brain and impairing extinction of conditioned fear alter adult stress. *Neuroscience* 2011; 192: 438-451.
- Hernández C., Arija V., Balaguer A., Cavallé P., Canals J. Do the emotional states of pregnant women affect neonatal behaviour?. *Early Human Development* 2008; 84: 745-750.
- Hernández C., Arija V., Escribano J., Canals J. Does maternal anxiety affect neonatal behaviour differently in boys and girls?. *Early Human Development* 2010; 86: 209-211.
- Hernández C., Canals J., Aranda N., Ribot B., Escribano J., Arija V. Effects of iron deficiency on neonatal behaviour at different stages of pregnancy. *Early Human Development* 2011; 87: 165-9.
- Hernández C.; Arija V.; Escribano J.; Canals J. A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. *Early Human & Development*, 2011; in press.
- Koletzko B., Lattka E., Zeiling S., Illig T., Steer C. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster predict amounts of free blood docosahexaenoic and other polyunsaturated fatty acids in pregnant women: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 93: 211-219.
- Lebel C., Roussotte F., Sowell E.R. Imaging the impact of prenatally alcohol exposure on the structure of the developing human brain. *Neuropsychology Review* 2011; 21: 118-122.
- Lozoff B., Beard J., Connor J., Felt B., Georgieff M., Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutritional Reviews* 2006; 64: 1-9.
- Massaro A.N., Rothbaum R., Aly, H. Fetal brain development: The role of maternal nutrition, exposures and behaviors. *Journal of Pediatric Neurology*, 2006; 4:1-9.
- Muhammad A., Kolb B. Prenatal tactile stimulation attenuate drug-induced behavioral sensitization, modifies behavior, and alters brain architecture. *Brain Research* 2011; 1400: 65-69.
- Murphy M., Fernandez-Ballart J., Arija V., Scott M., Molloy J, Canals J. Preconception homocysteine and cognitive development in children. International Congress of Homocysteine, 2007.
- Ong K.K. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Hormone Research* 2006; 65: 65-69.
- Rogers E.J. Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? A closer look at a possible link. *Medical Hypothesis* 2008; 71: 406-410.
- Roza S.J., van Batenburg-Eddes T., Steegers E., Jaddoe V.W. et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioral problems: The Generation R Study. *The British Journal of Nutrition* 2010; 102: 445-452.
- Santos de Souza A., Fernandes F.S., Tavares MG. Effects of maternal malnutrition and postnatal nutritional rehabilitation on brain fatty acids, learning, and memory. *Nutritional Reviews* 2011; 69: 132-144.
- Schwengel A., Nakata Y Ito L.S., Chodzko-Zajko W.J et al. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome and its components among native Japanese and Japanese Brazilians residing in Japan and Brazil. *European Journal of Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation* 2007; 14: 508-514.
- Stanojevic M., Kurjak A., Salihađić-Kadić A., Vasilij B et al. Neurobehavioral continuity from fetus to neonate. *Journal of Perinatal Medicine* 2011; 39: 171-177.
- Susser E., St Clair D., He L. Latent effects of prenatal malnutrition on adult health: The example of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008; 1136: 185-192.

Autor invitat

ELS TELÒMERS I LA TELOMERASA: UNA BREU HISTÒRIA SOBRE ELS TELÒMERS I EL DESCOBRIMENT DEL SEU PAPER EN LES MALALTIES QUE AFECTEN ELS HUMANS

Carol W. Greider

Professora i directora de la càtedra Daniel Nathans. Departament de Biologia Molecular i Genètica. Facultat de Medicina Johns Hopkins. Baltimore.

En els darrers anys, els telòmers han demostrat ser mediadors importants en les malalties que afecten els humans. La història del descobriment inicial dels telòmers i la posterior troballa de la seva rellevància clínica, demostren el paper crucial de la curiositat científica en la recerca biomèdica. Sovint sembla que una nova descoberta en les anomenades ciències bàsiques no té cap aplicació clínica evident. I tanmateix, la història ens demostra un cop i un altre que més endavant apareixen aplicacions clíniques insospitades, i es demostra que les millores en la comprensió dels mecanismes cel·lulars bàsics comporten millores en la comprensió de les malalties. En aquest sentit, la història dels telòmers i la telomerasa constitueix un exemple paradigmàtic de com la ciència esperonada per la curiositat ens permet aprofundir en determinades condicions clíniques. A continuació descriuré breument els experiments que ens han portat a la comprensió actual de la connexió entre telòmers i malalties.

Els telòmers van ser descrits per primera vegada en la dècada dels 1930 com a estructures que estabilitzen els extrems dels cromosomes lineals. Tant Barbara McClintock, que estudiava els cromosomes del blat de moro, com Herman Muller, que estudiava els efectes dels raigs X en la mosca del vinagre *Drosophila*, van concloure que havia d'existir una estructura als segments finals dels cromosomes que els protegís contra la recombinació i la degradació (McClintock, 1938, 1941; Muller, 1938). En la dècada dels 1970, amb la revolució de la biologia molecular, es van començar a entendre els mecanismes de replicació de l'ADN i va fer-se evident que els mecanismes coneguts fins aleshores no eren capaços d'arribar fins als extrems dels cromosomes. James Watson va descriure aquest problema i el va relacionar amb la catenació que es pot observar quan els genomes dels bacteriòfags es preparen per replicar-se (Watson, 1972). Alexi Olovnikov va descriure un problema similar de replicació i va especular que l'escurçament dels cromosomes podria estar relacionat amb el límit de la capacitat de divisió dels fibroblasts humans (Olovnikov, 1973), indicat anteriorment per Lenard Hayflick (Hayflick, 1965). Un cop identificat

el problema de la replicació dels extrems dels cromosomes lineals, els científics van proposar diversos models per explicar de quina manera aconsegueixen els cromosomes replicar-se fins al final (Blackburn i Szostak, 1984; Cavalier-Smith, 1974). Malgrat l'interès suscitat per aquests models, els experiments necessaris per verificar aquestes teories no es podrien dissenyar fins que l'estructura molecular dels telòmers no fos descoberta.

L'estructura molecular dels telòmers fou definida l'any 1978 per Elizabeth Blackburn i Joe Gall a partir dels experiments que feien servir com a model el protozou ciliat *Tetrahymena* (Blackburn i Gall, 1978). Blackburn i Gall varen demostrar que l'ADN dels extrems dels cromosomes consistia en repeticions en tàndem de la seqüència TTGGGG. Ben aviat va descobrir-se que els telòmers d'altres ciliats també contenen seqüències tàndem riques en els nucleòtids G i T similars a les de *Tetrahymena* (Herrick i Wesley, 1978; Klobutcher et al., 1981).

L'estructura molecular dels telòmers humans era encara desconeguda quan l'estructura dels telòmers de *Tetrahymena* es va descriure. Tot i que Blackburn i d'altres insistien que els mecanismes que són funcionals es conserven inalterats al llarg de l'evolució, hi havia també científics més escèptics que dubtaven que els telòmers dels cromosomes humans poguessin tenir la mateixa estructura que els telòmers de *Tetrahymena*, especialment tenint en compte el procés força inhabitual de fragmentació de cromosomes i regeneració de telòmers que té lloc en aquest ciliat (Gall, 1986). La primera indicació que la funció dels telòmers s'havia conservat al llarg de l'evolució, va provenir d'un experiment que Elizabeth Blackburn i Jack Szostak van dur a terme junts. Van afegir repeticions de la seqüència TTGGGG de *Tetrahymena* a les terminacions de plàsmids linealitzats de llevat que contenien un origen de replicació i un marcador de selecció (Szostak i Blackburn, 1982). El fet remarcable fou que quan aquest plàsmid es va transformar en llevat, va replicar-se com un cromosoma lineal, fins i tot mantenint els telòmers. La capacitat de la seqüència del protozou *Tetrahymena* per actuar com a telòmer en un llevat – un organisme que pertany a un regne

filogenètic diferent –, va suposar un sòlid testimoni a favor de la conservació de la funció dels telòmers al llarg de l'evolució.

Blackburn i Szostak van fer servir ràpidament aquest plàsmid lineal per clonar i seqüenciar els telòmers del llevat (Szostak i Blackburn, 1982). Van demostrar que els telòmers del llevat també consisteixen en seqüències simples repetides en tàndem riques en nucleòtids G i T, i van avançar així un pas més vers l'establiment de la conservació de la funció dels telòmers. Tanmateix, la contribució més determinant fou l'anàlisi de l'extrem del cromosoma del llevat al qual s'havien afegit les repeticions de *Tetrahymena* després que aquest es repliqués unes quantes vegades. Es va observar que, mentre que les repeticions de *Tetrahymena* que s'havien afegit artificialment estaven intactes, les repeticions més terminals contenien la seqüència pròpia del llevat i no la seqüència pròpia de *Tetrahymena* (Shampay et al., 1984). Aquest resultat implicava que cada cop que el plàsmid amb telòmers de *Tetrahymena* es replicava en el llevat, les repeticions que s'afegien eren amb la seqüència específica del llevat i no amb la seqüència pròpia de *Tetrahymena*. Blackburn i Szostak van proposar un nou model pel manteniment dels cromosomes lineals, ben diferent de tots els anteriors; van proposar que existia un enzim responsable d'afegir seqüències terminals als extrems dels cromosomes (Shampay et al., 1984).

Poc després d'aquesta predicció, Carol Greider i Elizabeth Blackburn van identificar un enzim que satisfia les qualitats necessàries (Greider i Blackburn, 1985). Aquest enzim, anomenat telomerasa, afegeix seqüències repetitives telomèriques als extrems dels cromosomes i té dos components catalítics essencials: un component ribonucleic que proporciona un patró per afegir noves seqüències (Greider i Blackburn, 1989) i un component catalític proteic (Lingner et al., 1997).

No va ser fins l'any 1988 que la seqüència telomèrica humana va ser identificada com a TTAGGG (Moyzis et al., 1988). Amb aquesta seqüència en mà va ser finalment possible examinar el model proposat prèviament per Olovnikov (Olovnikov, 1973), que defensava que els telòmers tenien un paper important en l'envelliment cel·lular. Carol Greider i Calvin Harley van mesurar la llargada dels telòmers en fibroblasts primaris humans que estaven envellint i van demostrar que, tal com havien previst, els telòmers s'escurçaven progressivament a mesura que la cèl·lula envellia (Harley et al., 1990). Després que fossin clonats els components de la telomerasa humana (Counter et al., 1998; Nakamura et al., 1997), va ser possible demostrar que la introducció d'aquesta telomerasa en cultius de fibroblasts humans podia perllongar-ne la vida (Bodnar et al., 1998). Aquests experiments ens van permetre d'entendre la importància fonamental dels telòmers a l'hora d'explicar l'alt grau de replicació que poden assolir les cèl·lules humanes.

Dècades de recerca han confirmat que els aspectes fonamentals de la biologia dels telòmers s'han conservat al llarg de l'evolució i que les lliçons apreses gràcies als estudis duts a terme en organismes menys evolucionats ens han ajudat a entendre les

malalties relacionades amb telòmers que afecten a les persones. Avui en dia sabem que hi ha dues àrees de la patologia humana que estan associades a problemes de l'enzim telomerasa. En primer lloc, es va descobrir que la telomerasa és crucial pel creixement de molts càncers; més recentment, hem començat a apreciar la importància de la telomerasa en malalties degeneratives relacionades amb l'envelliment. Gran part d'aquesta informació d'importància clínica prové d'experiments basats en ratolins genoanul·lats per a la telomerasa (ratolins als quals els manca el gen que codifica la telomerasa).

L'anàlisi inicial dels ratolins genoanul·lats als quals manca el component ribonucleic de la telomerasa (mTR) va demostrar que, en absència de la telomerasa, els telòmers s'escurcen progressivament. La fecundació creuada de generacions successives de ratolins sense telomerasa (mTR^{-/-}) acaba resultant en ratolins amb telòmers extremament curts quan s'arriba a la sisena generació (mTR^{-/-}-G6) (Blasco et al., 1997). Aquests telòmers tan curts de les generacions avançades limiten l'habilitat de les cèl·lules per dividir-se en diversos teixits com ara la línia germinal, el tracte gastrointestinal i la medulla òssia (Lee et al., 1998).

Amb l'objectiu de definir millor el paper biològic dels telòmers en el desenvolupament del càncer, es van crear ratolins sense telomerasa amb ratolins amb diversos antecedents genètics amb predisposició al càncer. En la majoria dels casos, els tumors van créixer més a poc a poc en els ratolins de les generacions avançades que tenien els telòmers més curts (mTR^{-/-}-G5 i G6) (Greenberg et al., 1999; Qi et al., 2003; Rudolph et al., 2001; Wong et al., 2003). A més a més, els tumors que van formar-se en aquests ratolins van mostrar una major propensitat a l'apoptosi (Qi et al., 2003; Wong et al., 2003). Aquesta apoptosi associada a l'escurçament extrem dels telòmers es va observar també en les cèl·lules de la línia germinal dels ratolins genoanul·lats de les generacions més avançades (Hemann et al., 2001; Lee et al., 1998). A diferència dels ratolins de generació avançada, la primera generació de ratolins sense telomerasa (mTR^{-/-}-G1) no va mostrar apoptosi ni cap altra mena de canvis fenotípics. Donat que l'única diferència entre la primera i la sisena generació de ratolins genoanul·lats per a la telomerasa és la llargada dels telòmers, aquests experiments van demostrar que són els telòmers escurçats, i no la manca de l'enzim telomerasa per si mateixa, el factor limitant de la replicació de les cèl·lules.

El paper de l'enzim telomerasa en fer possible la replicació a llarg termini de les cèl·lules canceroses, obre la possibilitat que la inhibició de l'enzim telomerasa sigui un tractament viable contra el càncer (Greider, 1990; Harley, 1991). S'estan duent a terme en aquests moments estudis clínics amb un potencial medicament capaç d'inhibir la telomerasa (Buseman et al., 2011). Tot i que és possible que els inhibidors de l'enzim telomerasa tinguin un cert futur clínic, sempre limitat, en el tractament d'alguns càncers, la constatació que els telòmers escurçats impedeixen el procés normal de renovació dels teixits, ha refredat l'entusiasme causat per la idea que els

medicaments anti-telomerasa poguessin arribar algun dia a representar una alternativa viable de tractament general contra el càncer.

Els primers indicis de la importància de l'escurçament dels telòmers en malalties relacionades amb l'envelliment provenen d'estudis bioquímics del component ribonucleic de la telomerasa dels mamífers. L'observació inicial fou que l'estructura secundària de l'ARN de la telomerasa humana (hTR) és homòloga amb la família boxH/ACA d'ARNs nucleolars petits (snoRNAs) (Chen et al., 2000; Mitchell et al., 1999a). Sabem que el patró d'aquest ARN és capaç d'associar-se amb les proteïnes de la família de la disquerina, la qual ha estat prèviament identificada com el factor determinant de la malaltia lligada al cromosoma X coneguda com a disqueratosi congènita (Heiss et al., 1998). La disqueratosi congènita és una malaltia genètica humana caracteritzada a nivell clínic per la tríada de distròfia unglar, pigmentació excessiva i leucoplàsia. A la llarga, el que acaba amb la vida d'aquests pacients és la fallida de la medul·la òssia. Després d'identificar el lloc d'unió de la disquerina boxH/ACA amb la subunitat ribonucleica de la telomerasa humana (hTR), el grup de Kathy Collins va acumular la suficient evidència experimental per demostrar que els telòmers dels fibroblasts disqueratòtics associats al cromosoma X cultivats al laboratori eren efectivament més curts del normal (Mitchell et al., 1999b).

A més de la varietat de disqueratosi congènita lligada al cromosoma X, també existeix una altra varietat reconeguda que és autosòmica dominant (Dokal, 2000). El treball en equip de diferents grups clínics va aconseguir realitzar una anàlisi de lligament genètic per identificar una regió de 30 megabases en el cromosoma 3 que està associada amb la variant autosòmica dominant de la disqueratosi congènita (Vulliamy et al., 2001). Aquesta regió conté el gen que codifica el component ribonucleoproteic de l'enzim telomerasa en humans (hTR), el qual havia estat prèviament implicat en la disqueratosi congènita per Collins. Es van identificar mutacions en el gen hTR que es segreguen juntament amb aquesta malaltia en diverses famílies (Vulliamy et al., 2001). Estudis posteriors han demostrat que certes mutacions en el component catalític de la subunitat proteica de la telomerasa, hTERT, poden també causar, independentment, una disqueratosi de patró d'herència autosòmica dominant (Armanios et al., 2005).

De quina manera pot causar la mutació d'un sol gen de telomerasa un patró d'herència autosòmica dominant? S'han proposat dos models: o bé la proteïna mutant causa un efecte dominant negatiu, on una subunitat mutant de l'enzim telomerasa inactiva tot el complex proteic, o bé la subunitat mutant resulta en haploinsuficiència, és a dir, la meitat de la producció de la proteïna normal no és suficient per mantenir-ne la funció. Els estudis bioquímics van indicar que els al·lels mutants no semblaven inhibir l'activitat de l'enzim telomerasa, aportant evidència en contra de la hipòtesi de l'efecte dominant negatiu (Errington et al., 2008). Arguments a favor de la hipòtesi d'haploinsuficiència provenen dels ratolins genoanul·lats als quals manca l'enzim telomerasa, donat

que els ratolins amb la meitat de producció de l'enzim telomerasa mostren un escurçament progressiu dels telòmers de generació en generació així com una pèrdua de la capacitat de renovar teixits similar a la que es pot observar en pacients amb disqueratosi congènita (Hao et al., 2005). Per poder desenmascarar l'haploinsuficiència va ser necessari fer servir una soca de ratolins diferent amb telòmers de llargada més similar a la llargada dels telòmers humans, ja que la soca que s'havia fet servir per crear els ratolins genoanul·lats en un principi (C57BL/6) té telòmers artificialment allargats. Els ratolins CAST/Ei, en canvi, estan més estretament relacionats amb els ratolins silvestres i per tant tenen telòmers de llargada similar als telòmers humans (Hemann i Greider, 2000). Per començar a entendre la importància de l'escurçament dels telòmers en humans, els ratolins genoanul·lats mTR van ser creuats amb ratolins de la soca CAST/Ei. Després de creuar els ratolins durant unes quantes generacions com a heterozigots, els telòmers apareixien, en efecte, escurçats, demostrant que la meitat de la quantitat habitual de telomerasa no és suficient per mantenir el número adequat de repeticions telomèriques (Hao et al., 2005).

Un cop aconseguits els ratolins CAST/Ei mTR+/- de generació avançada amb telòmers curts va ser possible explorar-ne els fenotips. Tal com ocorre en els pacients amb disqueratosi congènita, aquests ratolins patien de fallida de la medul·la òssia. A més, aquests ratolins tenen reduïda tant la quantitat de cèl·lules B i T com la proporció de cèl·lules CD4 a CD8; ambdós són trets associats amb la immunosenescència (Armanios et al., 2009). Sorprenentment, fins i tot els ratolins normals resultants del creuament de ratolins mTR+/- heterozigots durant generacions successives també mostren telòmers escurçats. Aquests ratolins, tot i tenir dues còpies de telomerasa funcional, demostraven fenotips consistents amb la disqueratosi congènita (Armanios et al., 2009; Hao et al., 2005). Això no tan sols demostra que els telòmers curts són, en sí mateixos, la causa dels defectes hematopètics, sinó que, a més a més, ens proporciona un model murí per estudiar els efectes dels telòmers curts en els processos normals d'envelliment on els telòmers curts no estan acompanyats de mutacions de l'enzim telomerasa (Armanios et al., 2009).

Mentre que els estudis amb ratolins CAST/Ei mTR+/- ens han aportat el model experimental de referència per estudiar les conseqüències de l'escurçament dels telòmers en l'organisme animal, les idees més noves ens han arribat directament de l'estudi de les malalties humanes. Estudis genètics demostren que la fibrosi pulmonar és la manifestació més habitual dels telòmers curts en humans (Alder et al., 2008; Armanios et al., 2007; Cronkrite et al., 2008; Tsakiri et al., 2007). La fibrosi pulmonar és una malaltia degenerativa relativament comuna relacionada amb l'envelliment que, només als Estats Units, és responsable de la mort de més de 20,000 persones cada any, i per a la qual no tenim tractaments efectius (Raghu et al., 2006). Aquesta manifestació de l'escurçament dels telòmers relacionada amb l'envelliment no s'havia observat en estudis

fets amb ratolins, probablement perquè aquests no solen viure més de 2 anys. Tanmateix, quan els ratolins amb telòmers curts es sotmeten experimentalment als efectes nocius del fum de tabac es pot, en efecte, observar que desenrotllen fibrosi pulmonar (Alder et al., 2011).

Avui en dia existeix una quantitat immensa de informació sobre les malalties que poden trobar-se en famílies amb telòmers excessivament curts. A més de la fallida de la medul·la òssia i de la fibrosi pulmonar, també s'han documentat casos de fibrosi hepàtica i de diabetis (Armanios, 2009; Guo et al., 2011). Donat que les mutacions de l'enzim telomerasa no són gaire habituals, aquestes famílies ens ofereixen l'oportunitat d'aprendre molt tant sobre les conseqüències dels telòmers escurçats com sobre les malalties degeneratives associades a l'envelliment.

Hem progressat molt des dels primers experiments duts a terme amb la mosca del vinagre *Drosophila*, el blat de moro, el protozou ciliat *Tetrahymena* i el llevat. La curiositat científica, centrada inicialment en l'estabilitat i la replicació dels extrems dels cromosomes, ens ha portat ben lluny, fins a un nou nivell de comprensió de les malalties que afecten els humans. Aquest és un exemple paradigmàtic de fins a quin punt la recerca en les 'ciències bàsiques' és crucial pel futur de la medicina. Aquest exemple és particularment rellevant avui, tenint en compte l'èmfasi creixent posat en la medicina translacional: sense estudis cel·lulars bàsics, poca cosa tindriem per "traduir".

AGRAÏMENTS

Voldria donar les gràcies a Mary Armanios, Rachel Green i Christopher Viggiani per la seva lectura crítica d'aquest manuscrit. Dono també les gràcies a Elisabet Punjas i a Teresa Forcades i Vila per la traducció de l'anglès al català. Els experiments del Greider lab estan finançats pel National Institutes of Health (NIH).

REFERÈNCIES

- Alder, J.K., Chen, J.J., Lancaster, L., Danoff, S., Su, S.C., Cogan, J.D., Vulto, I., Xie, M., Qi, X., Tuder, R.M., et al. (2008). Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 13051-13056.
- Alder, J.K., Guo, N., Kembou, F., Parry, E.M., Anderson, C.J., Gorgy, A.I., Walsh, M.F., Sussan, T., Biswal, S., Mitzner, W., et al. (2011). Telomere Length is a Determinant of Emphysema Susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med*.
- Armanios, M. (2009). Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 10, 45-61.
- Armanios, M., Alder, J.K., Parry, E.M., Karim, B., Strong, M.A., and Greider, C.W. (2009). Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet* 85, 823-832.
- Armanios, M., Chen, J.L., Chang, Y.P., Brodsky, R.A., Hawkins, A., Griffin, C.A., Eshleman, J.R., Cohen, A.R., Chakravarti, A., Hamosh, A., et al. (2005). Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 15960-15964.
- Armanios, M.Y., Chen, J.J., Cogan, J.D., Alder, J.K., Ingersoll, R.G., Markin, C., Lawson, W.E., Xie, M., Vulto, I., Phillips, J.A., 3rd, et al. (2007). Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 356, 1317-1326.
- Blackburn, E.H., and Gall, J.G. (1978). A Tandemly Repeated Sequence at the Termini of the Extrachromosomal Ribosomal RNA Genes in *Tetrahymena*. *J Mol Biol* 120, 33-53.
- Blackburn, E.H., and Szostak, J.W. (1984). The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem* 53, 163-194.
- Blasco, M.A., Lee, H.-W., Hande, P.M., Samper, E., Lansdorp, P.M., DePinho, R.A., and Greider, C.W. (1997). Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 91, 25-34.
- Bodnar, A.G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S.E., Chiu, C.P., Morin, G.B., Harley, C.B., Shay, J.W., Lichtsteiner, S., and Wright, W.E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279, 349-352.
- Buseman, C.M., Wright, W.E., and Shay, J.W. (2011). Is telomerase a viable target in cancer? *Mutat Res*.
- Cavalier-Smith, T. (1974). Palindromic Base Sequences and Replication of Eukaryotic Chromosome Ends. *Nature* 250, 467-470.
- Chen, J.L., Blasco, M.A., and Greider, C.W. (2000). Secondary structure of vertebrate telomerase RNA. *Cell* 100, 503-514.
- Counter, C.M., Meyerson, M., Eaton, E.N., Ellisen, L.W., Caddle, S.D., Haber, D.A., and Weinberg, R.A. (1998). Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. *Oncogene* 16, 1217-1222.
- Cronkhite, J.T., Xing, C., Raghu, G., Chin, K.M., Torres, F., Rosenblatt, R.L., and Garcia, C.K. (2008). Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 729-737.
- Dokal, I. (2000). Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 110, 768-779.
- Errington, T.M., Fu, D., Wong, J.M., and Collins, K. (2008). Disease-associated human telomerase RNA variants show loss of function for telomere synthesis without dominant-negative interference. *Molecular and cellular biology* 28, 6510-6520.
- Gall, J.G. (1986). *The Molecular Biology of Ciliated Protozoa* (New York, Academic Press).
- Greenberg, R.A., Chin, L., Femino, A., Lee, K.H., Gottlieb, G.J., Singer, R.H., Greider, C.W., and DePinho, R.A. (1999). Short dysfunctional telomeres impair tumorigenesis in the INK4a(delta2/3) cancer-prone mouse. *Cell* 97, 515-525.
- Greider, C.W. (1990). Telomeres, telomerase and senescence. *Bioessays* 12, 363-369.
- Greider, C.W., and Blackburn, E.H. (1985). Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 43, 405-413.
- Greider, C.W., and Blackburn, E.H. (1989). A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature* 337, 331-337.
- Guo, N., Parry, E.M., Li, L.S., Kembou, F., Lauder, N., Hussain, M.A., Berggren, P.O., and Armanios, M. (2011). Short Telomeres Compromise beta-Cell Signaling and Survival. *PLoS One* 6, e17858.
- Hao, L.Y., Armanios, M., Strong, M.A., Karim, B., Feldser, D.M., Huso, D., and Greider, C.W. (2005). Short telomeres, even in the presence of telomerase, limit tissue renewal capacity. *Cell* 123, 1121-1131.
- Harley, C.B. (1991). Telomere loss: Mitotic clock or genetic time bomb? *Mutat Res* 256, 271-282.
- Harley, C.B., Futcher, A.B., and Greider, C.W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 458-460.
- Hayflick, L. (1965). The limited in vitro lifetime of human diploid strains. *Exptl Cell Res* 37, 614-636.
- Heiss, N.S., Knight, S.W., Vulliamy, T.J., Klauck, S.M., Wiemann, S., Mason, P.J., Poustka, A., and Dokal, I. (1998). X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 19, 32-38.
- Hemann, M.T., and Greider, C.W. (2000). Wild-derived inbred mouse strains have short telomeres. *Nucleic Acids Res* 28, 4474-4478.
- Hemann, M.T., Rudolph, L., Strong, M., DePinho, R.A., Chin, L., and Greider, C.W. (2001). Telomere dysfunction triggers developmentally regulated germ cell apoptosis. *Mol Biol Cell* 12, 2023-2030.
- Herrick, G., and Wesley, R.D. (1978). Isolation and characterization of a highly repetitive inverted terminal repeat sequence from *Oxytricha* macronuclear DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75, 2626-2630.
- Klobutcher, L.A., Swanton, M.T., Donini, P., and Prescott, D.M. (1981). All gene-sized DNA molecules in four species of hypotrichs have the same terminal sequence and an unusual 3' terminus. *Proc Natl Acad Sci USA* 78, 3015-3019.
- Lee, H.-W., Blasco, M.A., Gottlieb, G.J., Horner, J.W., Greider, C.W., and DePinho, R.A. (1998). Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* 392, 569-574.
- Lingner, J., Hughes, T.R., Shevchenko, A., Mann, M., Lundblad, V., and Cech, T.R. (1997). Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science* 276, 561-567.

McClintock, B. (1938). The fusion of broken ends of sister half-chromatids following chromatid breakage at meiotic anaphases. *Missouri Agricultural Experimental Station Research Bulletin* 290, 1-48.

McClintock, B. (1941). The stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*. *Genetics* 26, 234-282.

Mitchell, J.R., Cheng, J., and Collins, K. (1999a). A box H/ACA small nucleolar RNA-like domain at the human telomerase RNA 3' end. *Mol Cell Biol* 19, 567-576.

Mitchell, J.R., Wood, E., and Collins, K. (1999b). A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 402, 551-555.

Moyzis, R.K., Buckingham, J.M., Cram, L.S., Dani, M., Deaven, L.L., Jones, M.D., Meyne, J., Ratliff, R.L., and Wu, J.-R. (1988). A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 6622-6626.

Muller, H.J. (1938). The remaking of chromosomes. *Collecting Net* 13, 181-198.

Nakamura, T.M., Morin, G.B., Chapman, K.B., Weinrich, S.L., Andrews, W.H., Lingner, J., Harley, C.B., and Cech, T.R. (1997). Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 277, 955-959.

Olovnikov, A.M. (1973). A theory of marginotomy. *J Theor Biol* 41, 181-190.

Qi, L., Strong, M.A., Karim, B.O., Armanios, M., Huso, D.L., and Greider, C.W. (2003). Short telomeres and ataxia-telangiectasia mutated deficiency cooperatively increase telomere dysfunction and suppress tumorigenesis. *Cancer Res* 63, 8188-8196.

Raghu, G., Weycker, D., Edelsberg, J., Bradford, W.Z., and Oster, G. (2006). Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174, 810-816.

Rudolph, K.L., Millard, M., Bosenberg, M.W., and DePinho, R.A. (2001). Telomere dysfunction and evolution of intestinal carcinoma in mice and humans. *Nat Genet* 28, 155-159.

Shampay, J., Szostak, J.W., and Blackburn, E.H. (1984). DNA sequences of telomeres maintained in yeast. *Nature* 310, 154-157.

Szostak, J.W., and Blackburn, E.H. (1982). Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* 29, 245-255.

Tsakiri, K.D., Cronkhite, J.T., Kuan, P.J., Xing, C., Raghu, G., Weissler, J.C., Rosenblatt, R.L., Shay, J.W., and Garcia, C.K. (2007). Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 7552-7557.

Vulliamy, T., Marrone, A., Goldman, F., Dearlove, A., Bessler, M., Mason, P.J., and Dokal, I. (2001). The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature* 413, 432-435.

Watson, J.D. (1972). Origin of concatameric T7 DNA. *Nature New Biol* 239, 197-201.

Wong, K.K., Maser, R.S., Bachoo, R.M., Menon, J., Carrasco, D.R., Gu, Y., Alt, F.W., and DePinho, R.A. (2003). Telomere dysfunction and *Atm* deficiency compromises organ homeostasis and accelerates ageing. *Nature* 421, 643-648.

CAROL W. GREIDER

Carol W. Greider va compartir amb Elizabeth H. Blackburn i Jack W. Szostak el Premi Nobel de Medicina o Fisiologia de l'any 2009, que els va ser atorgat "pel descobriment de com els cromosomes són protegits pels telòmers i per l'enzim telomerasa".

Filla de pares científics, va néixer a San Diego (Estats Units) l'any 1961. Graduada en Biologia a la Universitat de Califòrnia-Santa Bàrbara l'any 1983, va cursar els estudis de doctorat en Biologia Molecular a la Universitat de Califòrnia-Berkeley, iniciant sota la direcció de la Dra. Blackburn els treballs que van conduir als descobriments pels quals els hi fou concedit el premi Nobel.

Obtingut el títol de Doctora l'any 1987, es va incorporar com a becària postdoctoral al Cold Spring Harbor Laboratory de Long Island, on va treballar deu anys com a Investigadora Associada (1992-1994) i com a Investigadora (1994-1997).

L'any 1997 Carol Greider es va desplaçar a la Facultat de Medicina de la Universitat Johns Hopkins de Baltimore, on ha ocupat les places de Professora Associada (1997-1999) i de Catedràtica (1999-2003) de Biologia Molecular i Genètica, i de Catedràtica d'Oncologia (a partir del 2001).

Actualment és Professora i Directora de la càtedra Daniel Nathans del Departament de Biologia Molecular i Genètica. A banda del Premi Nobel, la Dra. Greider ha rebut més de vint premis i distincions honorífiques. La seva activitat de recerca segueix centrada en la telomerasa i s'ha dirigit últimament cap a l'estudi de les conseqüències patològiques de la disfunció d'aquest enzim.



ELS PREMIS NOBEL DE FISIOLOGIA O DE MEDICINA 2011

Odette Viñas i Gomis¹

Manel Juan²

Especialista Sènior, Àrea d'Autoimmunitat del Servei d'Immunologia, CDB. Hospital Clínic de Barcelona.¹

Cap de Secció d'Immunopatologia. Àrea d'Immunodeficiències del Servei d'Immunologia. Hospital Clínic de Barcelona.²

EL PREMI NOBEL 2011 GUARDONA LA RECERCA EN IMMUNITAT INNATA I ACTIVACIÓ DEL SISTEMA IMMUNITARI.

Aquest any 2011 el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina ha estat concedit als Drs. Bruce A. Beutler i Jules A. Hoffmann pels seus estudis sobre l'activació de la immunitat innata mitjançada pels receptors *Toll* en insectes i els TLRs (*Toll-like Receptors*) en mamífers, respectivament, i al Dr. Ralph M. Steinman pel descobriment de les cèl·lules dendrítiques (CDs), un subtipus cel·lular que vincula la immunitat innata i la immunitat adaptativa, i de com aquestes cèl·lules intervenen en l'activació de la resposta immunitària adaptativa.

SISTEMA IMMUNITARI

La immunitat té per funció la de protegir els individus tant dels organismes potencialment patògens (microorganismes), com de altres tipus d'elements invasors externs (o no propis), o elements potencialment nocius que apareixen de manera inesperada com ara les cèl·lules tumorals. D'aquesta protecció (immunitat) se n'encarrega el sistema immunitari: Hi intervenen teixits, cèl·lules i molècules dispersades per tot l'organisme, i conceptualment es divideix en immunitat innata (o natural) i immunitat adaptativa (o adquirida). La immunitat innata inclou els elements i els mecanismes més ancestrals des del punt de vista de l'evolució, que combaten els patògens amb mètodes molt bàsics, com ara englobant-los a l'interior cel·lular i digerint-los. Això és el que fan els fagòcits, com els macròfags que són un tipus de leucòcits. La immunitat adaptativa apareix evolutivament més tard, i adquireix, en el curs de la vida de cada individu, la capacitat de respondre específicament i generant també "memòria" (resposta més ràpida i més eficient) per a cadascun dels patògens o antígens amb els que ha estat en contacte prèviament.

IMMUNITAT ADAPTATIVA I IMMUNITAT INNATA

De fet, a diferència de la immunitat innata, els elements de la immunitat adaptativa "s'adapten" a les peculiaritats dels agents nocius i en recorden les característiques.

La immunitat adaptativa fonamenta la seva capacitat de defensa (i de memòria) en una gran diversitat en l'especificitat dels receptors responsables del reconeixement antigènic, que produeixen i/o expressen a la seva superfície cadascun dels limfòcits d'un individu, i que anomenem receptors específics d'antigen. Cadascun dels limfòcits expressa una sola variant d'aquest tipus de receptors i, per tant, tots els receptors d'un limfòcit són idèntics i reconeixen

l'antigen corresponent de forma idèntica. El receptor específic d'antigen dels limfòcits B s'anomena "B cell receptor" o BCR, i quan és produït i secretat en forma soluble, correspon als anticossos o immunoglobulines del sèrum, i el dels limfòcits T l'anomenem TCR (de T cell receptor en anglès). Quan s'activa una resposta immunitària en front d'un agent invasor determinat, només s'activen, es multipliquen i es diferencien els limfòcits T i/o B amb els receptors específics en front aquest agent invasor. En el curs de la resposta immunitària adaptativa, a més a més, s'activaran els mecanismes necessaris per a garantir que sobreviuen limfòcits amb la mateixa especificitat (limfòcits T i B memòria). Així, en cas d'una segona invasió, aquests limfòcits memòria garantirán una major rapidesa i eficàcia de la nova resposta. Aquesta capacitat de record i de millor resposta adaptativa "secundària" fonamenten l'eficàcia de les vacunes tradicionals.

A diferència de la immunitat adaptativa, la immunitat innata, tot i que també disposa de receptors, com ara els *Toll-like Receptors* (TLRs), altament específics per a determinats microorganismes o productes metabòlics com el DNA extracel·lular, es defineix perquè totes les cèl·lules d'un organisme expressen aquests receptors molt similars entre diferents individus de la mateixa espècie (o fins i tot entre espècies diferents); a més una sola cèl·lula (per exemple un macròfag) n'expressa més d'un tipus. Però, a diferència de la immunitat adaptativa, una "primera" resposta innata no condiciona ni millora una "segona" resposta. Això fa que, tot i que la immunitat innata d'un individu s'encarrega de la tasca de defensa més àmplia i de primera línia d'un individu, cada cop que aquest individu pateixi la mateixa invasió, la resposta de la immunitat innata serà bastant similar a l'anterior.

PREMIS NOBEL I RECERCA EN IMMUNOLOGIA

La recerca en immunologia ha estat bastant sovint l'objectiu dels Premis Nobel, i hores d'ara ha motivat l'entrega del guardó a 25 científics. Però aquesta és la 3^a vegada que el Premi Nobel es concedeix a descobriments de l'àmbit de la immunitat innata.

Les altres 2 ocasions són el Premi Nobel del 1908 a Elie Metchnikoff per la descoberta de la fagocitosi, responsable de la primera línia de defensa, i el del 1919, ja fa gairebé un segle, a Jules Bordet pels seus treballs sobre el complement. Des d'aleshores la resta de premis es centraren a la "més vistosa" immunitat adaptativa.

Respecte al Premi Nobel 2011 val a dir que, si algú més podria compartir el mèrit d'haver ressituat la importància de la immunitat innata, seria el professor Charles A. Janeway que als anys 80s,

quan gairebé tota la investigació en immunologia es centrava en l'especificitat del reconeixement de la resposta adaptativa, va postular l'existència d'un sistema de reconeixement de components microbians ("pattern recognition receptors"), ben abans que se'n sabés res de la seva naturalesa molecular, diferent dels TCR o BCR. Aquests coneixements van afavorir l'establiment de les bases experimentals i conceptuals que han abocat a l'estudi dels TLRs i del paper de les CDs, motiu de la concessió del Premi Nobel 2011. Malauradament, la seva mort al 2003, amb tot just 60 anys, ha impedit la possibilitat de ser postulat per rebre també el Premi Nobel.

TOLL I TLRs (TOLL LIKE RECEPTORS), DESCOBRIMENT DELS RECEPTORS QUE DESENCADENEN L'ACTIVACIÓ DE LA IMMUNITAT INNATA

Els TLRs s'expressen a la superfície de les CDs i de molts altres tipus de cèl·lules, i aporten la capacitat de reconèixer i de discriminar diferents patrons de la composició química de molècules que diferents classes de patògens exhibeixen, habitualment, a la seva superfície externa. Aquests patrons són reconeguts pels TLRs amb una extraordinària precisió, i poden formar part d'estructures externes (com per exemple el lipopolisacàrid o LPS dels bacteris Gram negatius) o intracel·lulars (com ara l'RNA de doble cadena d'alguns virus). La funció de reconeixement de patògens i d'activació del sistema immunitari mitjançat pels TLRs ha resultat tan important que s'ha conservat durant l'evolució i l'executen de forma similar els receptors de membrana Toll (el nom prové del concepte de "peatge al que és estrany") en els insectes, que va descobrir el Dr. Jules Hoffmann (concretament en la mosca de la fruita o *Drosophila melanogaster*) inicialment associats a la polarització embrionària dels zigots (d'aquesta mosca), i els TLRs en mamífers, segons els estudis del Dr. Bruce Beutler. Ambdós guardonats també han estudiat els seus mecanismes de senyalització intracel·lular, que produeixen una activació important de les vies d'activació associades a citocines activadores de la immunitat i a les molècules coestimuladores necessàries per a que es desplegui una resposta immunitària completa.

LES CDS I LA SEVA GRAN CAPACITAT D'ACTIVAR ELS LIMFÒCITS T

El Dr. Ralph Steinman, als 70s, tenia per objectiu identificar els mecanismes i les cèl·lules responsables de l'activació dels limfòcits T, i al 1973 va publicar la identificació d'una cèl·lula amb un aspecte dendrític ("que sembla un arbre", de la paraula grega *dendron*) a la melsa de ratolins. Més tard va demostrar que aquestes CDs tenien una capacitat extraordinària d'activar els limfòcits T en la resposta adaptativa. Però els seus descobriments, que han estat cabdals per al futur i que han obert un camp molt ampli de recerca, parcialment aplicada a la teràpia mèdica amb CDs, no van ser acceptats d'immediat per la comunitat científica. Malauradament, el Dr Steinman va morir víctima d'un càncer just abans de que l'adjudicació del premi es fes públic (tot i que el jurat ja ho havia decidit i per això pot mantenir l'adjudicació).

Donat que les CDs expressen TLRs tenen la capacitat d'identificar ràpidament les amenaces que combat el sistema immunitari, però

tenen també dues propietats addicionals cabdals, que va demostrar Steinman. Per un costat, tenen una extraordinària capacitat de patricular els espais anatòmics "frontera" entre els elements interns del cos d'un individu i el seu entorn; i per l'altre, les CDs són el tipus de cèl·lula presentadora d'antigen als limfòcits més potent que coneguem, i assumeixen un paper clau en comunicar la informació relacionada amb els epítops (petites zones reconegudes específicament per cadascun dels receptors específics d'antigen) dels antígens i a la vegada regulen la funció dels limfòcits, principalment els limfòcits T, que són cabdals per a la regulació de la resposta adaptativa. Per tant, les CDs juguen un paper central en l'activació i la regulació de la resposta immunitària adaptativa. A tall d'exemple, precisament aquest any 2011, el Col·legi de Metges de Barcelona ha atorgat a la Dra Teresa Gallart el Premi a l'Excel·lència Professional en Medicina i Atenció Hospitalària, metgessa immunòloga que va iniciar les teràpies amb CDs en el nostre àmbit (tot i que actualment molts altres grups d'investigadors s'hi han afegit).

POTENCIALITAT DE L'EFECTE DELS DESCOBRIMENTS OBJECTES DEL PREMI NOBEL 2011 EN EL FUTUR DE LA MEDICINA CLÍNICA

Tant les CDs com els TLRs intervenen en un mecanisme de reconeixement inicial i crític de possibles patògens per part del sistema immunitari i fan de pont entre la immunitat i els patògens potencials; potser fins i tot podríem dir que sovint la immunitat innata fa també de pont entre els patògens potencials i la immunitat adaptativa.

En tot cas aquests treballs han revolucionat la comprensió del sistema immunitari i han motivat la descripció de noves patologies (noves immunodeficiències), l'aparició de noves teràpies (pe. ja hi han tractaments aprovats basats en la presentació per DCs) i nous camps de recerca més que prometedors per la millora de les estratègies de les vacunes i dels tractaments de les infeccions, el càncer, i les malalties inflamatòries.

BIBLIOGRAFIA

- MLA style: «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011». Nobelprize.org. 10 Nov 2011 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/
- Bona C, Bot A. The 2011 Nobel Prize – Honoring the memory of Dr. Ralph Steinman. *Int Rev Immunol*; 2011; 30:233-234
- Volchenkov R, Sprater F, Vogelsang P, Appel S. The 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Scand J Immunol*; 2011, in press.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in drosophila adults. *Cell*; 1996; 86:973-983.
- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in *Tlr4* gene. *Science*; 1998;282:2085-2088.
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J Exp Med* 1973; 137:1142-1162.
- Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1978; 75:5132-5136
- Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med*; 1985; 161:526-546

Educació mèdica

L'ESPAI EUROPEU D'EDUCACIÓ SUPERIOR I LA FORMACIÓ DELS METGES

5. Adaptació de la titulació de Medicina a l'EEES. Definició de resultats d'aprenentatge i competències (I)

Josep Carreras i Barnés

Acadèmic numerari

INTRODUCCIÓ

Iniciat amb la Declaració de Bolonya de l'any 1999 (1), el desenvolupament de l'EEES va anar avançant amb un bon ritme; si bé, va fer-ho amb velocitats diferents i actituds variables segons el país, l'àmbit acadèmic i els col·lectius implicats (2). I pel que fa als estudis de Medicina, el procés va ser viscut, en general, com quelcom relativament allunyat, poc concernent i amb bastants reserves (3-5). Aquest article inicia l'anàlisi de diferents aspectes d'aquest procés tractant, en primer lloc, de la definició de catàlegs de resultats d'aprenentatge / competències per a la formació mèdica de pregrau.

RESULTATS D'APRENENTATGE I COMPETÈNCIES. CONCEPTE

Una de les decisions més importants en el desenvolupament de l'EEES va ser la d'estructurar els marcs de qualificacions i els plans d'estudi de les titulacions en base als resultats que es pretenen assolir amb el procés formatiu, definits mitjançant resultats d'aprenentatge i competències. Decisió derivada, d'una banda, del desplaçament de l'èmfasi, en el procés formatiu, del professor a l'alumne, de l'ensenyança a l'aprenentatge. I, d'altra banda, del desig de facilitar la transparència i la comparació de les titulacions, així com la mobilitat dels estudiants i dels graduats.

Com s'ha comentat en articles anteriors, la definició dels marcs nacionals de qualificacions s'ha anat realitzant, si bé a un ritme molt més lent del programat inicialment. I l'establiment de nous plans d'estudi basats en resultats d'aprenentatge i competències també està tenint lloc, encara que més lentament del que seria desitjable (6). Però, cal esmentar que especialment en la interpretació del concepte "competència" s'han produït i es segueixen produint greus confusions i malentesos, amb efectes indesitjables.

Pel que fa al concepte "resultats d'aprenentatge" (*learning outcomes*, en anglès), si bé es troben certes diferències de matis, en l'àmbit de l'EEES no es donen confusions importants. De manera generalitzada, per resultats d'aprenentatge s'entenen enunciats del que s'espera que l'estudiant sàpiga, compregui i/o sigui capaç fer al final d'un període d'aprenentatge. Però, els "resultats d'aprenentatge" no s'han de confondre amb els "objectius d'aprenentatge, educatius o docents" (*learning or instructional*

objectives, en anglès): formulacions que descriuen els continguts docents que intentarà cobrir el professorat, redactats des del punt de vista del professor. Si bé és cert que un cop s'han definit els resultats d'aprenentatge, se'n poden derivar els corresponents objectius docents, i que hi ha llistats definits com d'objectius docents que contenen autèntics resultats d'aprenentatge (7,8).

La situació és molt més complicada en el cas de l'expressió "competència". Com han recollit diverses revisions (8-10), en la literatura existeix una gran variació pel que fa a la interpretació del significat d'aquesta expressió, i malgrat els esforços realitzats al respecte, fins ara, ha estat impossible arribar a una definició capaç d'incloure els diversos significats amb que s'utilitza la paraula competència. No hi ha una definició única; existeixen importants variacions entre les diverses cultures i, inclús, professions. Per això, en utilitzar aquesta expressió en un context determinat és imprescindible explicar clarament quin significat se li dona. Però, inclús tenint cura de fer-ho, és difícil evitar confusions quan en un mateix context es dona a la paraula competència més d'un significat. I en són un exemple els dos metamarcs europeus de qualificacions, comentats en articles anteriors (11). El Marc Europeu de Qualificacions per a l'Aprenentatge Permanent (EQF), per a cada un dels vuit nivells de formació que considera, estableix tres categories de resultats d'aprenentatge: coneixements, destreses i competències. I defineix la competència com a "demostrada capacitat per utilitzar coneixements, destreses i habilitats personals, socials i metodològiques, en situacions de treball o d'estudi, i en el desenvolupament professional i personal" (12). En canvi, els documents oficials referents al Marc de Qualificacions de l'EEES (QF-EHEA) defineixen les competències com a combinacions de diversos atributs, que inclouen coneixements i destreses. Entre ells, el glossari del Projecte Tuning defineix les competències com "combinacions dinàmiques d'atributs – respecte al coneixement i a la seva aplicació, a les actituds i a les responsabilitats – que descriuen els resultats d'aprenentatge d'un determinat programa" (13). I la Guia de l'usuari del ECTS les defineix com "combinacions dinàmiques de capacitats cognitives i metacognitives, coneixements i capacitat de comprensió, habilitats interpersonals, intel·lectuals i

pràctiques, actituds i valors ètics” (14). Així doncs, mentre en el QF-EHEA “competència” és el tot, en el EQF només és una part del tot.

CATÀLEGS DE RESULTATS D'APRENENTATGE I COMPETÈNCIES EN L'EDUCACIÓ MÈDICA

Molt abans de la declaració de Bolonya, a partir de la dècada dels anys 1970, en l'educació mèdica va començar a parlar-se de la necessitat de basar els programes de formació més en els resultats que en els processos; recomanant que els plans d'estudi s'organitzessin en torn de les funcions requerides per a l'exercici de la medicina en un entorn determinat (15,16). Malgrat varen sorgir opinions crítiques, el nou paradigma educatiu es va estendre progressivament. En publicar-se la declaració de Bolonya ja hi havia alguna facultat de medicina – com la de Brown als Estats Units, i la de Dundee a Escòcia - que havia dissenyat un pla d'estudi basat en resultats d'aprenentatge o competències. I, de fet sense connexió directa amb el desenvolupament de l'EEES, des de començaments de la dècada dels anys 2000 per part d'organitzacions acadèmiques i professionals es van anar definint catàlegs de resultats d'aprenentatge/ competències per a la formació de metges (d'àmbit nacional, internacional i, inclús, mundial) que han servit per l'elaboració de programes de pregrau basats en competències. Ara bé, l'educació mèdica no s'ha lliurat dels inconvenients derivats de les variacions existents en la interpretació del significat de l'expressió competència abans comentades. Una revisió recent de la literatura va detectar més de 170 definicions sobre l'educació mèdica basada en competències (*competency-based education*, CBE) o en resultats d'aprenentatge (*outcome-based education*, OBE) publicades en el període 1973-2009. I, a partir d'elles, els autors van proposar una nova definició comprensiva (17).

CATÀLEGS D'ÀMBIT ESTATAL

Pel que fa als catàlegs d'àmbit nacional o regional publicats a Europa, cal esmentar com a primer el contingut en el document “*The Scottish doctor*”, consensuat per les cinc facultats de Medicina de Escòcia i publicat l'any 2000 (18). Tot seguint l'anomenada “estructura de competències en tres cercles” desenvolupada per la Facultat de Medicina de la Universitat de Dundee, aquest document va definir dotze camps competencials corresponents a tres dominis: “el que el metge ha de ser capaç de fer” (competències tècniques); “de quina manera el metge porta a terme la seva pràctica” (competències acadèmiques) i “el metge com a professional” (competències de desenvolupament personal). L'any 2002 es va publicar una segona edició del document (19) i recentment se n'ha publicat una tercera, prenent en consideració els canvis en educació mèdica produïts els darrers anys en l'àmbit internacional (20).

Amb vigència per a tot el Regne Unit, el “General Medical Council” (GMC) va incloure en la segona edició del document “*Tomorrow's doctors*”, publicada l'any 2003, un catàleg de resultats d'aprenentatge distribuïts en set grans àmbits (21). L'any 2009 es va publicar una

nova edició, elaborada tenint en compte altres catàlegs competencials i els estàndards definits pel propi GMC en la darrera versió del document “*Good medical practice*”. En ella es defineixen setze resultats d'aprenentatge de caràcter general (cada un dels quals conté diversos resultats d'aprenentatge de caràcter restringit) distribuïts en tres grans àmbits: “el metge com a estudiós i científic”, “el metge com a practicant” i “el metge com a professional” (22).

A Itàlia, com a conseqüència de l'adaptació dels estudis universitaris a l'EEES, l'any 2000, el “Ministro dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica” va publicar directrius per les noves titulacions, entre elles la de Medicina, que en l'apartat “objectius formatius” incloïa llistats de resultats d'aprenentatge, encara que sense emprar aquesta denominació (23).

A Holanda, el “Disciplinary Board of Medical Sciences” de l'Associació de Universitats Holandeses va publicar l'any 2001 el document conegut com a “*2001 Medical Education Blueprint*”, en el que es van establir els objectius generals de la formació mèdica (24). L'any 2009, introduïts els nivells de “bachelor” i de “master” en els estudis de Medicina, la “Dutch Federation of University Medical Centres” va publicar el “*The 2009 Framework for Undergraduate Medical Education in the Netherlands*”, en el que es van definir els resultats d'aprenentatge dels dos programes. En el programa de “master”, aquells es van formular com a competències i subcompetències distribuïdes entre els set dominis competencials del model “CanMeds”, que es comenta més endavant. En canvi, en el programa de “bachelor”, que no habilita per a l'exercici professional de la Medicina, els resultats d'aprenentatge es van definir classificats en tres apartats: “coneixement i comprensió”, “experteses” i “comportament” (25).

A Suïssa, la “Joint Commission of the Swiss Medical Schools” va publicar l'any 2002 el “*Swiss catalogue of learning objectives for undergraduate medical training*”, que definia els objectius del currículum nuclear de pregrau tot seguint el “*Blueprint*” holandès (26). L'any 2008 va editar una nova versió que prenent en consideració altres catàlegs (especialment el “*CanMeds*”) va establir les competències i resultats d'aprenentatge generals, les experteses generals i els objectius docents de les diverses matèries (27).

Fora d'Europa, al Canadà no s'han definit amb caràcter general les competències de la formació mèdica de pregrau; però s'han elaborat plans d'estudi basats en el catàleg de les competències nuclears dels metges especialistes establert pel “Royal College of Physicians of Surgeons of Canadà” l'any 1996 i actualitzat l'any 2005 (programa “*CanMeds*”). En ell, les competències es defineixen per les funcions que el metge realitza com a expert, comunicador, col·laborador, defensor de la salut, organitzador, estudiós, i professional (28,29).

Als Estats Units de Nord Amèrica la “Association of American Medical Colleges” (AAMC) va publicar l'any 1996 l'informe “*Learning objectives for medical student education. Guidelines for medical Education*”, per facilitar que els líders d'educació mèdica arribessin a un consens sobre els atributs que els estudiants havien d'haver

adquirit en el moment de la graduació. I ulteriorment ha anat publicant recomanacions sobre àrees específiques dels programes de formació (30). D'altra banda, el "Accreditation Council of General Medical Education" (ACGME), dins del "Outcome Project", ha definit un catàleg de competències generals nuclears de la formació mèdica postgraduada, en base al qual diverses facultats han dissenyat programes de pregrau (31).

També han elaborat catàlegs de competències/ resultats d'aprenentatge alguns països de l'Amèrica Llatina. Així, al Brasil, la "Camara de Educaçao Superior do Education Superior de Conselho Nacional de Educaçao", l'any 2001, va aprovar un catàleg de competències i habilitats generals i específiques per a la titulació de metge (32). I a Mèxic, la "Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina" va definir l'any 2007 un catàleg preliminar de resultats d'aprenentatge mínims per a la formació mèdica de pregrau distribuïts en nou dominis competencials (33).

Al continent asiàtic, han definit els resultats d'aprenentatge/ competències de l'educació mèdica de pregrau el "Medical Council" de la Índia (34), el "Medical Council" d'Indonèsia (35) i el "Committee of Deans of Medical Schools" de l'Aràbia Saudita (36). A més, les vuit principals facultats de Medicina del Vietnam han establert objectius d'aprenentatge comuns (37).

CATÀLEGS D'ÀMBIT INTERNACIONAL

L'any 2000, amb la participació de més d'un centenar d'institucions europees i amb subvenció de la Comissió Europea, es va iniciar el projecte "Tuning Educational Structures in Europe" (38), que tenia com un dels objectius identificar les competències genèriques i específiques que havien d'assolir els graduats de diverses titulacions d'educació superior. Pel que fa a les competències específiques, només es va considerar una titulació de l'àmbit de Ciències de la Salut: Infermeria. Però, un altre projecte, també subvencionat per la Comissió Europea i desenvolupat durant els anys 2004-2007, anomenat "Medical Education in Europe" (MEDINE), va definir com un dels seus objectius l'elaboració d'un catàleg d'objectius d'aprenentatge/ competències per a la formació mèdica de pregrau a Europa, tot seguint essencialment la metodologia del projecte *Tuning*. Com a resultat final, es van definir dotze resultats d'aprenentatge de caràcter general, per a cada un dels quals es van identificar una sèrie de resultats d'aprenentatge més detallats (setanta en total), i sota l'epígraf "professionalisme mèdic" es van incloure la majoria dels resultats d'aprenentatge genèrics prèviament definits en el projecte *Tuning* (vint-i-sis en total). Actualment, s'està desenvolupant un segon projecte (MEDINE 2), que té com un dels seus objectius definir els resultats d'aprenentatge/competències de les titulacions mèdiques de nivell de "bachelor" que puguin establir les universitats europees (39).

Fora d'Europa, a l'Amèrica Llatina, durant els anys 2005-2007, es va desenvolupar el projecte "Tuning-América Latina", subvencionat pel programa ALFA de la Comissió Europea i amb la participació de

182 universitats de 18 països . A diferència del projecte *Tuning* europeu, el projecte americà va incloure com un objectiu la definició de competències (genèriques i específiques) per a la titulació de Medicina. I, com a resultat, prenent en consideració el treball que estava realitzant el projecte MEDINE, es va elaborar un catàleg de 63 competències específiques (40).

I al continent australià, el "Australian Medical Council", responsable de l'avaluació i acreditació dels programes de les facultats de Medicina d'Austràlia i Nova Zelanda, va establir l'any 2002 un llistat d'atributs que s'han d'adquirir amb la formació mèdica bàsica (41).

CATÀLEGS D'ÀMBIT MUNDIAL

L'any 1999 es va crear el "Institute for International Medical Education" (IIME) que va desenvolupar el programa "Global Minimum Essential Requirements in Medical Education", un dels objectius del qual va ser definir les competències que han de posseir tots els metges amb independència del seu lloc de formació.

I d'acord amb aquest objectiu, el IIME va publicar l'any 2002 un document que va especificar 60 resultats d'aprenentatge globals mínims, distribuïts en set grans dominis: "valors professionals i actituds", "fonaments científics de la medicina", "habilitats de comunicació", "habilitats clíniques", "salut pública i sistemes de salut", "maneig de la informació" i "pensament crític i recerca" (42).

El 1998, la "World Federation of Medical Education" (WFME) va iniciar un programa d'elaboració d'estàndards internacionals en educació mèdica, amb l'objectiu d'afavorir la millora de la qualitat de l'educació mèdica en un context global. I com a resultat, l'any 2003, va aprovar un document que definia els requeriments i estàndards corresponents a les fases d'educació mèdica bàsica, educació de postgrau i formació continuada. El document sobre educació mèdica bàsica va incloure recomanacions de caràcter general però molt significatives pel que fa als aprenentatges d'aquesta fase formativa; tot precisant la necessitat de definir el resultat educatiu en termes de competències, relacionades amb la fase de postgrau i amb el previst rol professional del metge dins del sistema sanitari (43). Quatre anys més tard, un dels grups de treball del programa MEDINE va adaptar els estàndards de la WFME al context europeu d'educació mèdica i al procés de Bolonya, remarcant la necessitat de definir les competències prenent en consideració l'EQF i el catàleg competencial definit pel propi programa MEDINE (44). I la "International Federation of Medical Students Associations" (IFMSA) també va analitzar el document de la WFME sobre l'educació mèdica bàsica, publicant l'any 2008 un informe que va incorporar moltes de les addicions fetes en el document d'adaptació dels estàndards al context europeu fetes pel grup de treball de MEDINE (45).

Finalment, cal esmentar que l'any 2006 en una conferència conjunta de la "European Medical Students Association" (EMSA) i la IFMSA, amb representants de 16 països, es va aprovar un currículum nuclear europeu de pregrau amb 76 resultats d'aprenentatge (46).

Nota: En la segona part d'aquest treball s'inclouran les referències.

Necrològica

FRANCESC CLIMENT I MONTOLIU . In memoriam. (1937-2011)

Jacint Corbella i Corbella

Acadèmic numerari.

El doctor Francesc Climent i Montoliu va morir el dia 9 de gener de 2011, als setanta-tres anys. Ja feia molt temps que no venia per l'Acadèmia. De fet l'últim acte en que el recordo fou el de l'homenatge del centenari del doctor Moisès Broggi, la primavera del 2008. Aleshores ja estava prou malalt i les seves aparicions eren infreqüents. Per això alguns acadèmics potser el recordin poc. Potser també hi influïa el fet que era un acadèmic del tipus dels afins, i a més no sanitari, no practicant per tant cap especialitat mèdica. Era un físic que havia ingressat a l'Acadèmia pels seus coneixements sobre les radiacions i els materials. A més la seva personalitat era discreta, preferia no estar en un primer pla, i per tant era més aviat poc visible. Amb tot i això a l'Acadèmia hi ha va tenir una dedicació important, des del seu ingrés l'any 1984, fins que es va acabar la primera etapa de la revista groga i canvià l'empresa editora. Fou un dels elements més actius i constants de la revista durant quinze anys. També va participar en diverses sessions. Li va correspondre la medalla número 5.

EL SEU PAPER A LA REVISTA

Durant tot aquest temps la revista la portaven pràcticament tres persones: el seu director, el doctor Francisco Garcia Valdecasas, que hi va fer una gran dedicació, en exigència dels treballs, en la cerca de mitjans, i en la dignitat de la presentació. Valdecasas es va preocupar molt per la revista. El sots-director era el doctor Santiago Vidal Sivilla, que feia potser la feina més fosca, però imprescindible d'anar recollint els treballs i omplint els buits. I el tercer era Francesc Climent, més en el paper de coordinador editorial, o de «manager», d'activador, de la revista. Gràcies a ell els números anaven sortint amb una considerable regularitat.

CURRICULUM COM A FÍSIC I DOCÈNCIA AL DEPARTAMENT DE METAL·LÚRGIA

He assenyalat que Climent era acadèmic del grup dels afins. Havia nascut a La Garriga el 30 d'agost de 1937, és a dir en plena guerra civil. La família era d'origen del País Valencià. Va fer els estudis i es va doctorar en Ciències Físiques a la Universitat de Barcelona a la que encara era facultat única de Ciències. Es va dedicar gairebé de forma exclusiva a la recerca i la universitat. Va tenir una formació de postgrau a França (Grenoble) i Alemany (Hamburg). Va ser becari de la Fundació Alexander von Humboldt,

fet que tenia en particular estima, i membre de l'associació d'exbecaris. Entre 1960 i 1966, per tant un temps de formació especialitzada prou llarg va treballar al «Centre d'Études nucléaires» de Grenoble, i al «Deutsches Elektronen Synchrotron «DESY» d'Hamburg.

En aquest temps a llegir la tesi, el 28 d'octubre de 1964, a la secció de Físiques de la Facultat de Ciències. En tornar, els seus treballs de recerca bàsica, entre els anys 1968 i 1973, a la universitat de Barcelona, són més dedicats als metalls. Potser els més nombrosos i importants els enfoca a diversos aspectes del mercuri: estudi del seu estat líquid, de la tensió superficial, paràmetres cristal·lins, estructura atòmica, solidificació, preparació d'aliatges amb propietats semiconductores, i aleacions binàries del mercuri amb altres metalls: teluri, seleni, zinc, cadmi. Després, el 1974, va ser professor adjunt numerari de Metal·lúrgia de la Facultat de Ciències de la Universitat de Barcelona. La seva docència es va dirigir principalment a l'estudi de materials a la facultat de Química, que estava en el mateix edifici que la de Física. En els primers temps també havia fet alguns treballs sobre metalls del grup dels lantànids. neodimi, prometi, europi, samari.

COL·LABORACIONS A LA REVISTA DE L'ACADÈMIA

Climent va escriure amb una certa freqüència a la revista de l'Acadèmia. En els índex a RACO (Revistes Catalanes d'Accés Obert), s'hi comptabilitzen quinze aportacions.

A l'Acadèmia va ser elegit el juliol de 1983 per la seva condició de tècnic en el coneixement de les radiacions, i el risc nuclear, dins de l'enfocament de la lluita contra la guerra nuclear que portava entre nosaltres el doctor Moisès Broggi, juntament amb el doctor Francesc Navarro, cardiòleg, i altres en el programa d'Àtoms per a la Pau. En aquest sentit també va ser apadrinat pel doctor Adolf Azoy. Substituïa al doctor Ferran Josa i Castells, enginyer de formació, també del grup dels afins, que estava especialitzat en Enginyeria Sanitària.

Va presentar dues comunicacions sobre «Radioisòtops», l'octubre de 1982 i «Momento actual y futuro de la medicina nuclear», el febrer de 1983. Ambdós es van publicar el 1986, quan va tornar a sortir la revista després d'un període d'interrupció, com un Guadiana. El 2 de desembre de 1984 va fer el seu ingrés solemne, amb el tema «Aspectos positivos y negativos de las radiaciones», que va er

contestat pel doctor Moisès Broggi. En aquest text hi ha una exposició bastant detallada de molts aspectes de la vida i l'activitat de Climent en el camp de la recerca abans d'entrar a l'Acadèmia, bastant jove, amb quaranta-set anys.

Altres treballs seus, i aquí només s'esmenten, són: «*La Ciencia de los materiales*» (1988); «*Acelerador lineal de electrones*» (1991); «*Unificación de las ciencias: Física y Medicina*» (1991), «*Biomateriales I. Clasificación de los materiales*» (1993); «*La Física y la Medicina*» (1997); «*La medicina del futur vista per un físic*» (2000). Hi ha també un parell de cartes al director, dues referències a temes d'actualitat, i encara la necrològica que va fer del doctor Adolfo Azoy, publicada el 1989.

ELS LLIBRES DE CLIMENT. UN LLIBRE DESCRIPTIU:

A part dels seus treballs curriculars Climent va publicar dos llibres, un titulat «*Mi Biblia*» i l'altre «*Las radiaciones*», magníficament editat per la Caixa, amb 220 pàgines, on fa una revisió molt completa i clara del tema. D'una banda els fonaments sobre l'àtom i la radioactivitat. Un segon gran capítol és sobre les centrals nuclears. El tercer el dedica a les radiacions i la salut: aplicacions mèdiques, tècniques de diagnòstic i de tractament. Després el risc de les armes atòmiques i els refugis nuclears. Analitza també la legislació. Però és un text enfocat principalment a tractar des efectes mèdics, positius i negatius, de les radiacions.

UN LLIBRE DE PENSAMENT

L'altre llibre és «*Mi Biblia. Del átomo al ser vivo*». És un llibre complex, no massa extens, de 127 pàgines, que ell va considerar molt temps com el seu testament espiritual, la síntesis de la seva visió del món. És un intent d'explicar les seves idees i pensament, i reflecteix bé la seva personalitat. El tret decisiu, bàsic, en la manera de pensar de Climent, és la valoració de la ciència com a element del progrés, la base del coneixement. Considera que tot l'univers, que és en el fons el que li importa, s'ha de poder explicar per la ciència. En aquest sentit és un defensor aferrissat de les demostracions i evidències científiques. El que no es pugui demostrar, fins aleshores, no es coneix, no existeix en l'àmbit científic. En aquest context la fe queda lluny del seu pensament i és un mecanisme no vàlid per l'explicació ni de l'univers ni de l'home que, per ell, és evidentment tot matèria. En aquest llibre, que és com un destil·lat de la seva visió i de la manera de fer, hi va posar molt entusiasme. Sabia que podia ser polèmic, que havia de ser-ho, i potser va trobar menys resposta de la que ell, com a polemista, li hagués agradat. L'educació de molts impedia la discussió, que per altra banda hagués estat molt polar.

LA SEVA LLIÇÓ D'INAUGURACIÓ DE CURS

Li va tocar, per rigorós torn d'antiguitat llegir la lliçó inaugural de curs de l'any 2006, com sempre l'últim diumenge de gener. La va fer sobre un tema que era des de feia molt de temps un dels centres de

les seves preocupacions. «*La vida*». Dins d'aquest enunciat curt volia resumir una visió personal, des de l'estructura de la matèria, la vida més inanimada, fins al desenvolupament dels essers vius, i tot dins del marc de la realitat i els coneixements de la bioquímica.

BRIGITTE, LA SEVA ESPOSA

Climent, mentre va estar bé, assistia de manera molt regular a les sessions de l'Acadèmia. Era un acadèmic dels que complien més. A les sessions solemnes públiques, fossin les inaugurals de curs o les d'ingrés d'acadèmics, assistia sempre, com fan alguns acadèmics, acompanyat de la seva esposa Brigitte que era alemanya, una persona alegre, activa, pletòrica, que congeniava fàcilment, i omplia. Crec que va ser un suport molt important en la seva vida. Fa pocs anys va morir de manera sobtada, molt ràpida, probablement per un accident vascular. Des d'aleshores Francesc Climent va quedar ensorrat. El seu caràcter va ser una mica més retret i tenia una alè de pessimisme. Després vàrem saber que se li havia diagnosticat una malaltia neurològica rara, amb calcificacions cerebrals, d'evolució lenta, irreversible, amb disminució de facultats i alteracions de caràcter.

En el seu temps bo estava molt content amb una casa que tenia al Berguedà, a la que dedicava moltes hores i li servia de refugi per a refer-se i tranquil·litzar-se dels problemes de la Universitat, on estava en els últims anys en un ambient massa competitiu per a ell. A l'Acadèmia ens va fer donació d'algunes pintures, que entre les obres primer i la manca d'espai resultant després, han fet que no puguin ser exhibits com es mereixerien.



Necrològica

MANUEL RIBAS I MUNDÓ. In memoriam. (1937-2010)

Edelmira Domènech i Llaberia

Acadèmica numerària.

RECORD D'ESTUDIANT. Vaig conèixer Manel Ribas l'any 1954, el primer dia de classe d'Anatomia. Vam saber que venia dels jesuïtes de Sarrià, amb fama de ser l'alumne amb més bona nota de batxillerat de tot l'estat. Així continuà durant la carrera, amb matrícules, sent l'expedient més brillant de la promoció i premi extraordinari. Doctor el 1967, també amb P.E. Durant la carrera vam coincidir en un treball de voluntariat a les barraques de Can Tunis. Després sortí a l'estranger, amb l'Anna i els fills, per especialitzar-se: Suïssa, Alemanya, Estats Units, Anglaterra. La seva capacitat intel·lectual i de treball li permetia agafar moltes coses i no posar-se límits. Ell tenia la imatge de l'internista general que havia viscut a l'escola d'Agustí Pedro Pons. Malauradament massa aviat la salut no el va acompanyar i això, i les circumstàncies de la medicina pública no li van permetre assolir tot el que volia i podia. Feta aquesta visió més personal analitzem què va fer el professor Ribas-Mundó.

ACTIVITAT COM A METGE. Nasqué el 13 de març de 1937 a Salamanca i morí a Barcelona el 19 d'abril de 2010. Fou catedràtic de Patologia Mèdica de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) des de 1979 fins a la jubilació i Cap del Departament de Medicina de l'Hospital Germans Trias de Badalona. Era de nissaga de metges. L'avi, Manuel Ribas i Perdigó, era adjunt amb el doctor Bartomeu Robert, i membre d'aquesta Acadèmia des de l'any 1898. Després va ser-ne president des del 1925 fins a la seva mort el 1927, als 68 anys. El doctor Ribas tenia doncs relació familiar fonda amb l'Acadèmia, i em consta que li feia il·lusió esdevenir un dia membre numerari. No li faltaven ni preparació ni mèrits. El seu pare, Antoni Ribas i Casas, fou un otorrino de prestigi a Barcelona.

Durant els estudis fou intern de sala de la Clínica Mèdica A, La seva vocació era la medicina interna. Després hi ha deu anys de formació intensa, més en el camp de l'hematologia. L'empremta de Pere Farreras, creador de l'escola, fou decisiva. Té formació internacional, en països de parla alemanya, a Freiburg i Zurich, 1963-65 i encara una estada, en l'ambient anglosaxó, a Boston, entre 1968 i 1970. Aleshores torna i està en la línia de sortida d'una carrera acadèmica que s'albira serà brillant. Segueix a la facultat de medicina de Barcelona, integrant-se en l'equip del doctor Rozman. És professor agregat numerari el 1974 i dirigeix el servei de la Clínica Mèdica B, que havia portat el doctor Soriano.

És cap d'estudis de la Facultat. Tot va bé. El 1976 guanya la càtedra de Mèdica de Santiago, on està dos anys.. El 1979 passa a la UAB i és cap del servei de Medicina de Badalona. Aquí comencen els entrebancs. A l'Hospital Clínic, en temps del doctor Pedro Pons, estàvem ben acostumats, amb una escola que ja portava més de trenta anys en unes mans excepcionals.. Ribas es va trobar a Badalona amb un servei i una universitat que estaven lluny del que ell hauria somniat.

L'OBRA CIENTÍFICA. Autor de molts treballs de medicina interna i d'hematologia en revistes d'impacte i també més d'una dotzena de capítols de llibres. En els primers deu anys de llicenciat, fins a 1970 publica 42 treballs, d'ells 25 a Medicina Clínica. També n'hi ha una bona representació en revistes de fora, nou treballs, entre ells a Lancet, Blood, i Acta Haematologica. Fins a 1990 aporta 125 articles en revistes científiques. La major part, gairebé 60 treballs, es va publicar a «Medicina Clínica»; també a «Sangre». Entre les estrangeres cal destacar les quatre aportacions a Lancet.



Necrològica

JORDI PUJIULA I RIBERA . In memoriam. (1947-2011)

Carles Hervàs i Puyal

Acadèmic corresponent.

El dia 10 de març del present any ens deixà el doctor Jordi Pujiula i Ribera, víctima d'un procés maligne que suportà amb gran serenitat i enteresa. Metge, historiador, escriptor, agitador cultural, referent i protagonista destacat en el món cultural de la seva estimada ciutat, Olot, fou un humanista polifacètic, posseïdor d'una personalitat polièdrica que ell mateix resumí definint-se com "un home de fer feines" i un "olotísta militant".

Nascut a Olot el 5 de març del 1947, estudià el batxillerat a Girona i la carrera de Medicina a Barcelona, on es va llicenciar l'any 1971. Durant el seu pas per la Universitat, va viure l'efervescència dels moviments estudiantils de l'època nascuts al voltant de les revoltes de maig del 98.

Un cop acabats els estudis de la llicenciatura, es decideix per l'especialitat de Psiquiatria i el 1980 obté la plaça de neuropsiquiatre de l'Institut Català de la Salut a la capital de la Garrotxa. S'estableix definitivament a la seva vila natal on exercí una llarga i brillant carrera professional al llarg de tota la resta de la seva vida.

La seva desbordant i generosa personalitat es projectà molt més enllà de l'àmbit mèdic i sanitari. Des dels primers temps de la seva tornada a Olot, participà en totes les iniciatives ciutadanes de tipus cultural, social o polític, on creia que la seva presència podia aportar una col·laboració útil i creativa. Durant un temps va estar fortament immers en el món del teatre, on participà com a crític, actor, traductor, adaptador i director. Destacà també la seva activitat literària, especialment en el camp de la poesia.

La seva producció bibliogràfica és molt ampla (centenars d'articles periodístics i conferències), sempre lligada a temes específicament relatius a la seva ciutat i comarca. L'any 2000 rebé el Premi d'Honor de la Ciutat d'Olot.

Com a psiquiatre fou partidari de la terapèutica farmacològica i rebutjà les teories psicoanalistes. Tothom el recorda com un metge de tracte deferent, discret, respectuós i d'una gran generositat.

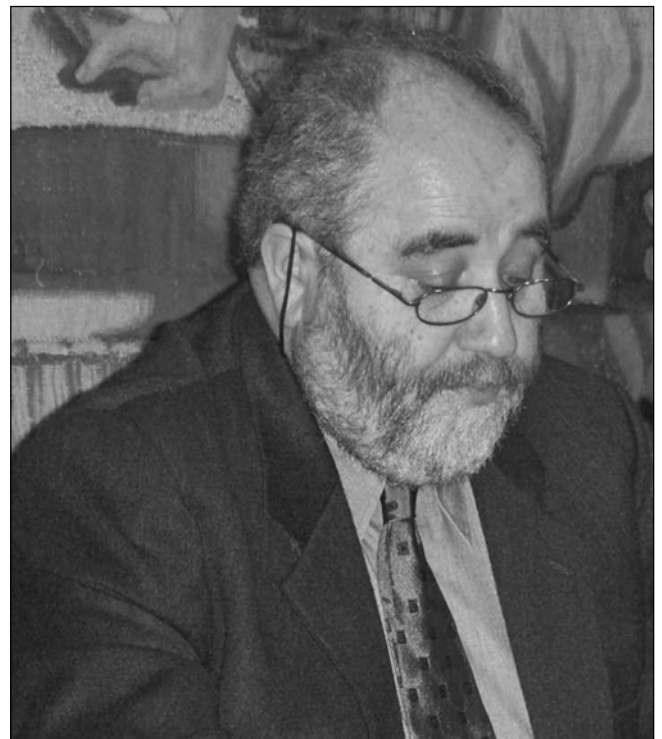
Fou Vice-president de la Junta de Govern del Col·legi Oficial de Metges de la província de Girona i President de la Fundació Pascual i Prats entre els anys 2002 i 2010. Durant un temps presidí la Filial de la Garrotxa de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, que juntament amb altres companys garrotxins ell mateix havia contribuït a organitzar. La seva trajectoria va ser honorada l'any 2005 amb la concessió del Premi a l'Excel·lència Professional en Humanitats Mèdiques, atorgat pel Consell de Col·legis de Metges de Catalunya.

Com historiador aprofundí en l'estudi d'alguns aspectes de la guerra civil relacionats amb la Garrotxa i els seus habitants. Destaquen els llibres: *Els morts per la guerra civil a la Garrotxa*, publicat l'any 1993, i *La guerra civil a Olot*, de l'any 2000.

Ingressà com acadèmic corresponent a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya amb un discurs sobre "*Les topografies mèdiques d'Olot*" en un acte celebrat al Centre Cultural de la Caixa de Girona Fontana d'Or el dia 5 de febrer del 2008.

Va ser especialment emotiva la seva darrera aparició en el marc del XVI Congrés d'Història de la Medicina Catalana que tingué lloc a Sant Feliu de Guixols el juny del 2010. Malgrat les greus limitacions imposades per la malaltia, encara va poder llegir una exhaustiva ponència sobre la medicina gironina al llarg del segle XX, i una ampla comunicació, en la que presentà una acurada i completa biografia del Pare Jaume Pujiula i Dilmé, l'introduïdor de l'embriologia en el nostre país, amb qui l'unien lligams familiars (fou germà del seu avi).

Jordi Pujiula i Ribera morí a Olot el dia 10 de març del 2011.



Medicina d'Occitània

L'OBRA DE JEAN B. FONSSAGRIVES (1823-1884) COM A HIGIENISTA I PROTECTOR DE LA SALUT DE LA INFÀNCIA

Jacint Corbella i Corbella

Acadèmic numerari.

Jean Baptiste Fonssagrives (1823-1884) va ser una de les personalitats més característiques d'una forma d'entendre la medicina en el segle XIX, on juntament amb la pràctica assistencial destacava un enfocament preventiu i social. La higiene i el que ara en diríem bones pràctiques de salut, eren elements bàsics per evitar o reduir les patologies. La seva tasca per a la millora sanitària fou important.

Dins de l'obra de Fonssagrives trobem l'estudiant brillant, l'home al qui les dificultats l'obliguen a fer-se a sí mateix, aconseguint ingressar com a metge de la marina, que paga el seu treball i la seva feina en regions inhòspites amb la pròpia salut, que arriba a un nivell molt alt en la docència, que escriu amb abundància, des de petites observacions clíniques a tractats extensos, amb edicions diverses que encara avui tenen vida en els catàlegs de llibres vells. No és pas un autor desconegut en el mercat del llibre antic. També està àmpliament representat a la biblioteca de l'Acadèmia, amb set obres en el fons del segle XIX.

Va néixer, estar i treballar en diverses parts del territori occità. D'origen llemosí, metge algun temps a Toulon, a la Provença, on hi havia una escola de medicina naval, amb viatges continuats per altres continents, professor primer a Brest i després a Montpellier, al Llenguadoc.

LA VIDA. Va néixer a Limoges el 12 de març de 1823, en família que venia de Cahors, al departament del Lot. El pare va morir quan era molt petit. Va estudiar a l'escola de sanitat naval de Rochefort, i així aconseguí ser cirurgià de 3a. classe de la marina l'any 1841, quan només tenia divuit anys. Fou destinat a Toulon, una de les grans bases de la sanitat naval francesa. El 1845 és cirurgià de segona classe i embarca en el vaixell "*L'Abeille*", que ha d'evitar el comerç d'esclaus. Passa després al "*Mazagan*", 1847, però aviat ha de tornar a França, afectat per les febres tropicals, el 1848.

Està un temps a Brest i el 1849 torna a l'Àfrica amb "*Eldorado*". Hi està un parell d'anys, fins el 1851, arribant a ser cap del servei de sanitat de la divisió de la Guinea. D'allí en treu el material per a la tesi doctoral, que presentarà a París el 1852. Cal dir que el pas de cirurgià a metge no era automàtic, sinó que calia un pas de sis mesos per la Facultat. Amb aquest títol pot concursar a plaça de professor de l'Escola de Medicina Naval de Brest, que guanya el 1857. Allà és professor alguns anys.

Després passa a professor de Facultat. El 16 de juny de 1864 aconsegueix la càtedra d'Higiene de la facultat de Medicina de Montpellier, on fa algun canvi d'assignatura i dura fins el 1880 en que s'ha de jubilar per raó de malaltia. La seva tasca a Montpellier fou àmplia i important. Va ensenyar, escriure i publicar molt. El 1876 passa a la càtedra de Matèria Mèdica i Terapèutica. Se'l considera com un metge adepte a la línia del vitalisme, pròpia de l'escola de Montpellier. Es va retirar el 1880, passant a viure a la Bretanya, a casa d'una filla, on morí el 21 de novembre de 1884, quan tenia seixanta-un anys.

L'OBRA ESCRITA. La marina. Ja s'ha dit que va escriure molt. Els primers treballs els trobem en l'etapa en que és metge de la marina, que li facilita el material per la tesi "*Histoire médicale de la campagne de la frégate à vapeur l'Eldorado (station des côtes occidentales de l'Afrique), années 1850-1851*" (Paris, thèse, 1852, 52 pp.).

Hi ha encara altres treballs en aquesta línia, però no massa, que tradueixen els seus viatges i algun estudi històric. Així la "*Note sur le Tetradon Toxiphore du Cap de Bonne-Espérance*", 1857; la influència dels climes tòrrids i l'atmosfera marina en l'evolució de la tuberculosi; un estudi històric sobre una epidèmia en el segle XVIII a Brest; també sobre l'exercici de la medicina indígena a l'Índia, 1859. Però el treball més important, va ser el seu "*Traité d'Hygiène Navale...*" de títol més llarg, volum molt gruixut, de gairebé vuit-centes pàgines (París, 1856).

Un capítol d'un cert interès són els treballs que dedica a la tuberculosi, particularment a la clínica. Molts d'ells publicats a *L'Union Médicale*, a partir de 1857. Igualment cal esmentar els dedicats a diverses formes d'anestèsia, així un breu "*Bons effets de l'anesthésie faradique dans les opérations*", publicat al Bulletin de l'Académie de Médecine, el 1857; també un altre sobre "*Anesthésie faradique*", el 1858 a Gazette des Hôpitaux; una "*Note sur les propriétés hypnotiques du chloroforme*", 1859; i algun altre.

La Higiene. Més fama li han donat els seus llibres, que són bastants. Ja s'ha citat el Tractat d'Higiene Naval de 1856. En aquesta línia higienista té una orientació d'apropar els coneixements mèdics als aspectes preventius des del punt de vista de la família: alimentació, paper de les mares, cura dels nens. Així publica la "*Hygiène alimentaire des malades, des convalescents et des valetudinaires*,

ou du régime envisagé comme moyen thérapeutique" (París, 1861), amb més de sis-centes pàgines.

Hi ha també alguns llibres sobre la cura i higiene de la família i de la infància, valorant principalment el paper de les mares. Un dels primers llibres fou "*Entretiens familiers sur l'hygiène*", París, 1867, segona edició el 1869). També "*Le rôle des mères dans les maladies des enfants, ou ce qu'elles doivent savoir pour seconder le médecin*" (París, 1868), amb més de tres-centes pàgines. Segueixen "*L'éducation physique des jeunes filles ou avis aux mères sur l'art de diriger leur santé et leur développement*" (París, 1869); també amb més de tres-centes pàgines. Amb un cert paral·lelisme hi ha "*L'éducation physique des garçons...*" (París, 1870), del mateix tamany. I encara, reunint els dos sexes "*Livret maternel pour prendre des notes sur la santé des enfants (sexes masculin et féminin)*", París, 1869. Cap el final, quan ja estava retirat, encara es van publicar unes "*Leçons d'hygiène infantile*", París 1882, de més de sis-centes pàgines, que recollien les lliçons fetes a la facultat de Montpel·ler.

Aquests són probablement els treballs més importants, i amb més visió de futur, dels que va fer Fonssagrives. La seva dedicació a la protecció dels nens, principalment per medi de l'educació de les mares, i el reforçament del seu paper com a protectores d'higiene dins de la família, fou important. Així se l'ha recordat i valorat al cap

dels anys. Aquest enfocament, que està en una línia semblant a la que es troba en l'obra de Théophile Roussel, o de Madeleine Brest, va tenir una influència indirecta en les idees mèdiques a Catalunya, així per exemple en els treballs de Trinitat Sais i Plaja, metgessa a Barcelona en el primer terç del segle XX. Un estudi extens de Catherine Rollet considera a Fonssagrives com un dels introductors, potser el principal, del "Carnet de salut del nen".

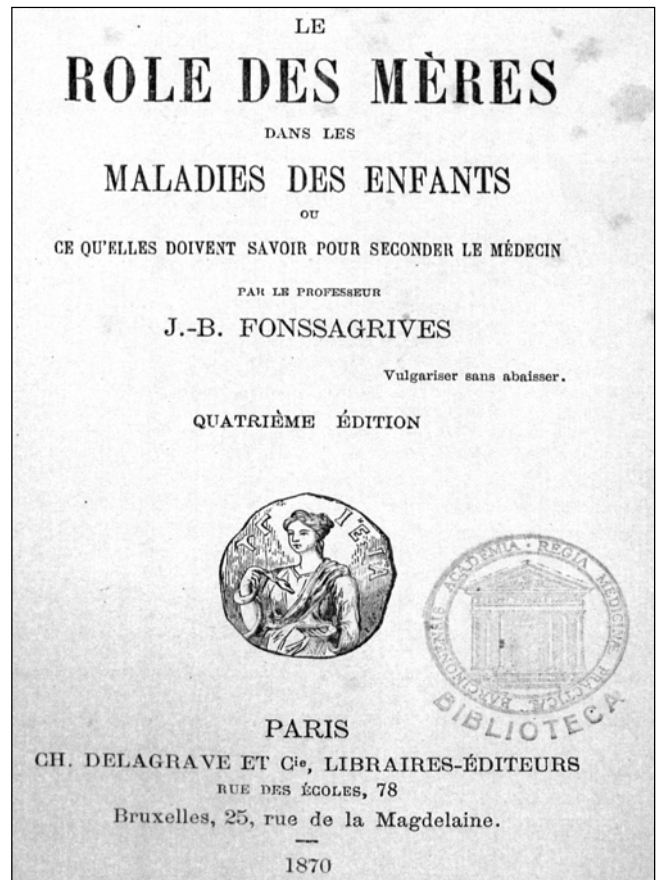
Amb un interès paral·lel va tractar de la higiene de les ciutats. Fou important el seu llibre "*Hygiène et assainissement des villes*", París, 1874, de més de cinc-centes pàgines.

La Terapèutica. Més tard es va ocupar del nou tema de la seva càtedra, la terapèutica, i fou autor de textos de bona difusió: "*Principes de thérapeutique générale...*", París, 1875; "*Traité de thérapeutique appliquée...*", Montpel·lier, París, 1878, en dos volums i més de mil cinc-centes pàgines. I encara "*Traité de matière médicale ou Pharmacographie, physiologie et technique des agents médicamenteux*", París, 1885, amb més de dues-centes figures.

Els Diccionaris. Un altre aspecte de l'obra de Fonssagrives fou la seva implicació en el "*Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*", (un dels que hi havia en el seu temps), en el qual va col·laborar amb 106 articles, molts d'ells de caràcter bromatològic, en relació als aliments vegetals, també terapèutic, i alguns tòxics.



Jean B. Fonssagrives(1823-1884)



Portada de l'obra "Le Role des mères" publicada l'ant 1870.

VIDA ACADÈMICA

BUTLLETÍ INFORMATIU NÚM. 22. INFORME DEL PRESIDENT AL PLE DE L'ACADÈMIA D'11 D'OCTUBRE DE 2011

Benvolguts acadèmics i amics,

NOVES INSTAL·LACIONS. DESPATX DE PRESIDÈNCIA. Avui, abans de començar el Ple, hem reservat un petit espai de temps per a mostrar com han quedat les dues sales que hi ha en aquesta mateixa planta, obertes a l'anella que circumda per dalt l'amfiteatre. Una està destinada a despatx de presidència i té dos mobles de biblioteca bastant amplis, per a tenir-hi col·leccions relligades i llibres d'interès, principalment en el camp de la medicina interna, o de les enciclopèdies. L'altre és l'espai destinat a Seminari d'Història de la medicina, a l'Arxiu Iconogràfic i redacció de les revistes, la Revista de la RAMC i Gimbernat, la revista d'Història que ara coedita l'Acadèmia. Els dos despatxos encara no estan completats del tot, però ja poden ser lloc de reunions, i en el de Presidència s'hi han fet les últimes reunions de la Junta de Govern.

CONGRESSOS D'HISTÒRIA DE LA MEDICINA. El dia 7 de setembre es va inaugurar en el nostre amfiteatre el VI Meeting interanual de la Societat Internacional d'Història de la Medicina, que ha organitzat el doctor Albert Leyva, cap de servei de l'Hospital de Sant Pau, on es van fer les altres sessions del Congrés. Aquí es van fer dues conferències, la del doctor Santiago Ramon y Cajal Junquera, sobre el seu avi. I una altra meua sobre la personalitat d'Arnau de Vilanova de qui es complia el dia anterior, 6 de setembre, el setè centenari de la seva mort. Sobre l'obra d'Arnau, en aquest cas en el vessant espiritual, s'acaben de cloure unes III Jornades d'Estudis sobre Arnau, a càrrec de l'IEC i la Facultat de Teologia, i el proper 15 de novembre tindrem la sessió commemorativa a l'Acadèmia, dins del marc de les reunions del Consell Interacadèmic, amb participació de les Acadèmies de Medicina, que és amfitriona, Farmàcia, representada pel Dr. Jaume Bech, i de Bones Lletres, amb els doctors Lola Badia i Martínez Gázquez.

D'altra banda recordo que el proper mes de juny se celebrarà aquí a l'Acadèmia, el XVII Congrés d'Història de la Medicina Catalana, que presidirà el doctor Ramon Trias i Rubies.

REVISTA DE L'ACADÈMIA. Està al dia en la seva versió digital. Avui s'acaba de posar a la pàgina web el tercer número d'aquest any, el de setembre. Pel que fa a la versió impresa, i tenint en compte les perspectives econòmiques, encara que de paraula no anem malament, s'ha decidit fer una publicació impresa restringida, que serà lliurada als acadèmics numeraris en els plens; i la

resta d'edició serà una part per a fons de reserva; una segona per a tramesa institucional, amb altres acadèmies i institucions, també als benefactors de la Fundació Pere Virgili, i la resta es posarà en el banc de l'entrada per a ser repartida als assistents a les sessions científiques.

ECONOMIA I EDIFICI. Aquesta part de la informació la donarà el doctor Lluís Guerrero

PLACES D'ACADÈMICS NUMERARIS. Com a conseqüència de la creació de la categoria d'acadèmics numeraris emèrits, de la seva aplicació gradual durant un període que serà gairebé de deu anys fins a la normalització, i de la nova divisió en quatre seccions, (bàsiques, medicina, cirurgia i socials), en comptes de les sis anteriors la situació dels acadèmics numeraris a dia d'avui (octubre 2011) és la següent:

Taula. Distribució dels acadèmics numeraris per seccions

Secció	1a	2a	3a	4a	TOTAL
Numeraris emèrits	0	2	5	1	8
NUMERARIS	14	13	8	15	50
ELECTES	1	1	1	1	4
En curs elecció	1	-	1	1	3
ESCONS OCUPATS	16	14	10	17	57

Atès que el nombre d'acadèmics numeraris per a cada secció s'ha previst que sigui de 15 (a més dels emèrits), i vista la diferència que hi ha avui respecte a la secció tercera (cirurgia), que és la que ha tingut un nombre més alt d'acadèmics emèrits es creu necessari arribar a un equilibri gradual d'aquesta situació en les properes propostes de vacants.

Per aquesta raó el tres escons que hi ha actualment lliures, i d'acord amb la informació de les seccions respectives, es fa la

proposta de destinar-los: un a la secció de medicina (global); un a la secció de cirurgia (global) i un tercer a la secció de cirurgia, per a Ginecologia.

Respecte a les **tres places en curs d'elecció** cal informar que els dies 27 i 28 de setembre es van reunir els membres de les seccions, i van obtenir un nombre suficient de propostes, per passar al proper ple els doctors:

Sec. 1a. Educació Mèdica: Drs. Jordi Palés i Joaquim Sanchís.

Sec. 3a. Cirurgia laparoscòpica i endoscòpica: Laureano Fernández-Cruz Pérez; Antoni Lacy; E. Targarona i ; A. Alcaraz.

Sec. 4a. Toxicologia i Medicina del Treball: Emili Huguet; Manel Gené.

La votació, que serà final per a les seccions 1a i 4a. i eliminatòria per a la 3a. està prevista pel proper ple del dimarts dia 10 de gener de 2012.

He d'informar també que el doctor Francesc Cardellach ja ha lliurat el text del seu **discurs d'ingrés**, juntament amb la resposta i benvinguda, a càrrec del doctor Ciril Rozman, i que està fixada la data del diumenge 27 de novembre per a la cerimònia solemne de recepció.

ACADÈMICS CORRESPONENTS. Actualment el nombre d'acadèmics corresponents és de 216, dels quals 83 són per premi i 133 per elecció. Atès que el nombre d'acadèmics per elecció es va ampliar a 180 (ratio 3/1, respecte als numeraris), després d'un considerable debat es fa la proposta de convocar tres places per a cada una de les quatre seccions, i a més tres per a acadèmics afins i altres tres per a residents fora de la demarcació sanitària de Barcelona. En total 18 places.

El nombre de propostes que ja s'han rebut, algunes verbals i altres ja escrites i amb curriculum, «abans d'hora», és a dir abans que el Ple aprovi la convocatòria, és considerable, tot i que les hem procurat frenar perquè encara no era temps. Si el Ple ho aprova ara serà el moment.

Una recomanació important que cal tenir molt en compte és la forma de fer la proposta. La dinàmica és la següent:

- aprovació de la convocatòria
- els acadèmics numeraris poden enviar una proposta escrita en un termini de 30 dies des de l'aprovació pel Ple.

- La documentació que s'enviarà a tots els membres del ple serà el resum del currículum presentat pel candidat, que ha de ser d'una sola pàgina. El currículum ampliat o complet restarà consultable a secretaria. Si el currículum resumit té més d'una pàgina només s'enviarà la primera.

- Rebudes les propostes es demanarà a cada candidat que trameti un escrit d'acceptació i el seu currículum resumit i ampliat, en un termini màxim de 20 dies.

Es recomana que cada acadèmic presenti un sol candidat, i en tot cas a un màxim de dos. *Amb la proposta cal que consti de manera imprescindible l'adreça del candidat per a enviar-li la primera carta.*

L'elecció està prevista també en el Ple del dia 10 de gener de 2012.

ACADÈMICS CORRESPONENTS ESTRANGERS. Hi ha la proposta de diversos acadèmics estrangers, que a manca de la documentació completa serà votada també en la propera convocatòria. Igualment es trametrà la primera pàgina del currículum resumit i es demana als acadèmics proposants que tinguin cura d'aquest punt.

ACADÈMICS D'HONOR. La Junta de Govern va aprovar la proposta com a acadèmic d'honor del doctor Josep Baselga Torres, anterior cap del servei d'Oncologia de l'Hospital de la Vall d'Hebron, catedràtic de la UAB, i actualment catedràtic de la universitat de Harvard.

També hem mantingut contacte personal durant la seva visita a Barcelona el mes de setembre, i ha acceptat ser proposada la doctora Françoise Barré-Sinoussi, membre de l'Institut Pasteur de París i premi Nobel de Medicina de l'any 2008, pels seus treballs sobre la descoberta del virus de la Sida.

Igualment la doctora Carole Greider, ens ha tramès un article, ja traduït al català per una col·laboradora en el seu laboratori de New York, sobre el tema de la telomerasa, pel qual va rebre el premi Nobel de Medicina de l'any 2009. Ha manifestat també la seva acceptació per a ser nomenada acadèmica d'honor

L'Arxiu Iconogràfic Històric de la Sanitat Catalana 'Gaspar Sentiñon'



REUNIÓ ANUAL de les acadèmies de Bones Lletres, Ciències, Medicina i Belles Arts, celebrada a l'anfiteatre anatòmic de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, el 17 de desembre de 1931. Es pot observar l'antiga distribució de la taula i espai de presidència. Aquesta fotografia fou publicada a la revista *"La Hormiga de Oro"*.

(Fotografia: AIHSC - Fons: Merletti).



ANY DEL SETÈ CENTENARI DE LA MORT D'ARNAU DE VILANOVA (1311-2011)

La Fundació Pere Virgili dona suport a la publicació de la Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

FUNDACIÓ PERE VIRGILI

Patrons Fundadors

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears
Banc de Sabadell
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Dr. Antoni Esteve
Fundació Espriu
Fundació Mèdica Catalana
Fundació Puig
Fundació Uriach 1838
Nestlé España S.A.

Membres Honorífics de la Fundació

Almirall Prodesfarma S.A.
CETIR Grup Mèdic
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Uriach 1838
Grup Ferrer Internacional S.A.
Grup Novartis a Espanya
Laboratorios Menarini S.A.
Laboratoris del Dr. Esteve S.A.
Química Farmacèutica Bayer S.A.

Protectors de la Fundació

Grup Bristol Myers Squibb
Laboratoris Astra
Laboratoris Fardi S.A.
Sanofi Winthrop S.A.

EDITORIAL. *La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, la formació dels metges i l'educació mèdica* 123

INGRÉS D'ACADÈMICS NUMERARIS

Cèl·lula, oxígen i mitocondri: una relació de risc
per l'efecte tòxic del fum del tabac. *Francesc Cardellach i López* 125

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

El medicament. Un camí cap a l'asèpsia. Una ruta a l'excel·lència. *Miquel Ylla-Català Genís* 129

Pervivència històrica dels antics pesos medicinals catalans. *Xavier Sorní i Esteva* 134

Factors prenatals materns que afecten el desenvolupament del nen. *Josefa Canals i Sans* 138

AUTOR INVITAT

Els telòmers i la telomerasa: una breu història sobre els telòmers i el descobriment del seu
paper en les malalties que afecten els humans. *Carol W. Greider* 142

ELS PREMIS NOBEL DE FISIOLOGIA O MEDICINA 2011

Bruce A. Beutler i Jules A. Hoffmann. *Odette Viñas i Gomis; Manel Juan* 147

EDUCACIÓ MÈDICA

L'Espai Europeu d'Educació Superior i la formació dels metges.

5. Adaptació de la titulació de Medicina a l'EEES. *Josep Carreras i Barnés* 149

NECROLÒGIQUES

Francesc Climent i Montoliu (1937-2011). In memoriam. *Jacint Corbella i Corbella* 152

Manuel Ribas i Mundó (1937-2010). In memoriam. *Edelmira Domènech i Llaberia* 154

Jordi Pujula i Ribera. In memoriam (1947-2011). *Carles Hervàs i Puyal* 155

MEDICINA D'OCCITÀNIA

L'obra de Jean B. Fonssagrives (1823-1884) com a higienista

i protector de la salut de la infància. *Jacint Corbella i Corbella* 156

VIDA ACADÈMICA

Butlletí informatiu número 22. Informe del President al ple de 11 d'octubre de 2011 158

Iconografia de l'Acadèmia 160