

Investigació en cèl·lules mare: mites i realitats

Conferència pronunciada pel Dr. Bernat Soria
al Col·legi de Periodistes de Barcelona

Barcelona, 21 de febrer del 2002



ASSOCIACIÓ CATALANA DE
COMUNICACIÓ CIENTÍFICA

© Bernat Soria, 2003

© Associació Catalana de Comunicació Científica, 2003
www.acccnet.org

Amb la col·laboració de:
Instituto Novartis de Comunicación en Biomedicina
www.novartis.es

Publica:
Rubes Editorial, S.L., 2003
Sicília 236 bis, 2n 2a
08013 Barcelona
rubes.editorial@rubes.es

ISBN: 84-497-0115-5
Dipòsit legal: B-5999-2003

Imprès a Espanya – Printed in Spain
Imprès a Grup 4, S.A.
sobre paper ecològic 100 % lliure de clor

Sumari

Investigació en cèl·lules mare: mites i realitats

Presentació <i>Joaquim Elcacho</i>	5
Nota biogràfica	7
Investigació en cèl·lules mare: mites i realitats <i>Bernat Soria</i>	9
Ronda de preguntes	21
Bibliografia per aprofundir	29



Bernat Soria és director de l'Institut de Bioenginyeria de la Universitat Miguel Hernández (Elx) i treballa per trobar solucions a la diabetis des de fa més de 20 anys. El 2000 va publicar els primers articles científics en què explicava que el seu equip havia aconseguit que les cèl·lules mare embrionàries implantades en ratolins diabètics es convertissin en cèl·lules productores d'insulina. Per provar aquesta tècnica en humans, Soria proposa fer servir els embrions que estan congelats des de fa més de cinc anys als centres de reproducció assistida.

Des de fa molts mesos, però, el treball dirigit per Bernat Soria està parcialment aturat per l'oposició del Govern espanyol a qualsevol línia d'investigació que faci servir cèl·lules embrionàries humanes.

L'Associació Catalana de Comunicació Científica (ACCC) va convidar el professor Soria a pronunciar una conferència a la seu del Col·legi de Periodistes de Catalunya (21 de febrer del 2002), en un acte patrocinat per Novartis, amb l'objectiu de conèixer de primera mà els motius i les oportunitats científiques de treballs amb cèl·lules mare com els que proposa aquest destacat equip alacantí.

Les explicacions i arguments que s'exposen en la transcripció d'aquesta conferència –revisada amb il·lustracions– continuen sent plenament vigents. Fins i tot es podria dir que el discurs a favor de la recerca científica seriosa i dirigida a solucionar els problemes reals dels humans és ara més vàlid que mai.

Fa 50 anys es va descobrir l'estructura del DNA i just 25 anys més tard va néixer la primera nena proveta. Els mateixos sectors socials i religiosos que es van mostrar preocupats per aquells evidents avenços de la ciència tracten d'impedir ara qualsevol investigació amb cèl·lules mare embrionàries. Tant de bo que treballs i discursos com els que dirigeix Bernat Soria donin arguments a la societat no per imposar creences particulars, sinó per entendre millor com funciona la vida i com es pot millorar realment la qualitat i la dignitat de la vida humana.

JOAQUIM ELCACHO
President de l'ACCC



Nota biogràfica

Nascut a Carlet (Ribera Alta del Xúcar, Alacant) l'any 1951, Bernat Soria és catedràtic de Fisiologia a la Universitat Miguel Hernández d'Elx, en la qual imparteix classes de biofísica i fisiologia, de biocompatibilitat i d'adaptació al medi, com també cursos postdoctorals.



Aquest biofísic, casat i amb dues filles, dirigeix l'Institut de Bioenginyeria de la Universitat Miguel Hernández al campus d'Alacant. Les seves investigacions amb cèl·lules mare aplicades al tractament de la diabetis mellitus han fet que, durant l'any 2002, la curació de la malaltia hagi estat alguna cosa més que un titular d'esperança per a milions de persones d'arreu.

El seu nom ha figurat en els rànquings de científics del 2002 i la premsa li ha dedicat moltes pàgines. No hem d'estranyar-nos que en el 2003 –any en què també assumirà la Presidència de l'Associació Europea de Societats de Biofísica (EBSA)– continuarà essent protagonista.

Tant en la seva faceta de docent com de científic, Bernat Soria té una meta molt clara i no és altra cosa que allò que ha fet tota la seva vida: investigar.



Investigació en cèl·lules mare: mites i realitats

Els científics vivim sovint en un món tancat i és difícil que ens comuniquem amb la resta de la gent. Crec que tenim l'obligació de fer-ho, però això té una gran dificultat, perquè amb el llenguatge i la terminologia que s'usa en el món de la ciència no és fàcil transmetre els conceptes amb el nivell de precisió necessari per què una afirmació, una negació o una reflexió transmetin exactament el seu significat i no un altre. I això per als científics és fonamental. Jo tinc l'avantatge, i a voltes la dificultat, d'ésser metge i científic; hi ha dies que sóc més científic que metge. De fet, sóc metge i científic, però no sé exactament en quin ordre, perquè sóc un metge que va exercir la medicina quan era més jove, i que després s'ha dedicat a la investigació. Confio que el contacte que he mantingut amb els malalts m'hagi servit per aprendre a comunicar-me.

El professional de l'escriptura aconsegueix comunicar en una frase moltes coses, molts sentiments. El científics, però, especialment els qui treballem amb cèl·lules i amb molècules, ens comuniquem millor amb l'ajut d'imatges. Per a la meva exposició usaré imatges i un llenguatge el més simple possible, que potser podrà semblar massa elemental als qui tenen formació mèdica o biològica. El que vaig a tractar és justificar per què penso que cal treballar amb cèl·lules mare, quin interès té aquest tipus de recerca i quins problemes planteja, quins en són els resultats, encara preliminars però certs, que hem vist, i quines en són les expectatives.

Començaré, però, per la conclusió, perquè és important. És cert que tenim resultats experimentals positius, que són com una llum, un raig d'esperança. Tanmateix, encara som molt lluny de l'obtenció d'un nou tractament o d'una aposta terapèutica. Perquè això sigui possible, cal fer encara molta recerca. És important destacar el punt on es troba la recerca, perquè no hom tingui la sensació que ja tot està resolt quan no és així. La ciència avança a còpia de molt de treball, a poc a poquet.



La imatge de les cèl·lules observades en un microscopi és la d'un conjunt de cèl·lules, un cultiu cel·lular confluent, és a dir, en què les cèl·lules estan molt juntes. Si estiguessin d'una en una, les veuríem millor; aquí estan amuntegades perquè les hem deixat créixer. En el centre hi ha un grupet de cèl·lules que comença a bategar, són contraccions. De sobte, un grup de cèl·lules comença a fer-ho i ho està fent durant 24 o 36 hores. Un altre grupet, en el centre de la imatge, ho fa a un altre ritme, un ritme que, a més, és característic. Qui tingui una certa preparació biològica o qui hagi vist una ecografia feta a una dona embarassada, pot reconèixer-ho. Allò que es mostra és un grupet de cèl·lules que estaven contraient-se, és la primera manifestació que es veu en el desenvolupament embrionari i també és de les primeres coses que podem veure quan fem diferenciació *in vitro*.

Però, què significa això? Perquè això ocorri, cal que una cèl·lula que era multipotent es converteixi en un altre tipus de cèl·lula; més de 100 proteïnes i més de 100 molècules s'han d'expressar i anar a un lloc concret i expressar-se en la quantitat adequada en el lloc adient i en el moment precís. A partir d'aquí, són 200 o 300 les cèl·lules que actuen com els músics d'una orquestra; que es posen d'acord per tocar la mateixa partitura marcant totes el mateix ritme, perquè així és com funciona el cor. Perquè el cor treballi eficaçment s'ha de contraure tot al mateix temps. I això és una cosa que s'ha aconseguit en el laboratori de l'Institut de Bioenginyeria situat en el campus que la Universitat d'Elx té a Alacant. S'hi estan cultivant cèl·lules que, en unes certes condicions –i això és una miqueta més complex– comencen a bategar. Nosaltres volem treballar amb cèl·lules mare perquè a partir de cèl·lules mare d'origen embrionari hom pot aconseguir aquest tipus de diferenciació, i obtenir cèl·lules que comencen a bategar o cèl·lules que són com neurones, igual que les cèl·lules nervioses. I si podem aconseguir eixos tipus cel·lulars, vol dir que tenim una font inesgotable de cèl·lules per a trasplantar. Per a cobrir les necessitats estatals dels trasplantaments, actualment es necessiten 400 fetges més dels que es donen, 2000 cors més, més ronyons i 100 000 pàncreas, perquè a Espanya hi ha 100 000 diabètics de tipus 1 que necessitarien un trasplantament. És a dir, cap sistema de donació d'òrgans funciona de forma suficientment eficaç; mai no tindrem prou òrgans per a trasplantar. Per això hem triat treballar amb cèl·lules. Vegem on estem i què volem fer.

En un suplement d'*El País* de fa dos o tres anys es publicava una imatge en la qual es veia un nas i una orella, cartílag, constituït per cèl·lules que han crescut en una matriu en determinades condicions. El titular sempre és molt més fort que la realitat, i el d'aquest reportatge era «Cap a la immortalitat». En realitat no es tracta de buscar la immortalitat, sinó de resoldre certs problemes de salut. Podem «fer» nassos? Podem «fer» orelles? Té trelat eixa pregunta? Ara per ara, és gaire difícil fer cartílags en el laboratori? A l'Institut de Bioenginyeria de la Universitat Miguel Hernández, hi ha alumnes que estan fent el doctorat amb mi i als quals imparteixo



cursos. Un dels cursos és d'enginyeria tissular i cel·lular, és a dir, els ensenyo a «fer» cèl·lules i teixits. Per passar l'examen d'enginyeria tissular no han de respondre cap pregunta, no fan proves de resposta múltiple ni cap altre tipus d'examen convencional; han de fer cartílag. L'examen consisteix a fer cartílag i venen amb un tubet amb un trosset de cartílag que han fet ells partint de cèl·lules mesenquimals, cèl·lules mare per a l'os, cartílag o greix.

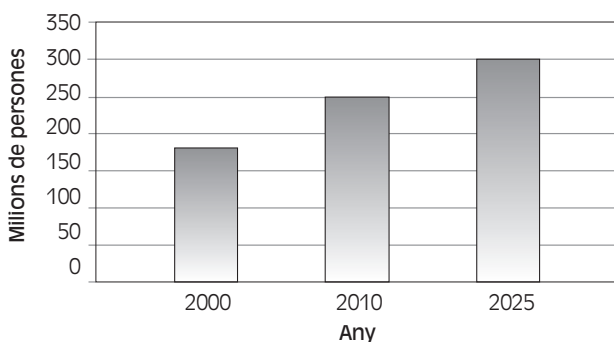
Pot semblar que aquest tipus de recerca hagi de ser molt complex, però avui dia es pot fer en el laboratori i els meus alumnes de doctorat ho han de fer per poder aprovar eix curs, i si no l'aproven, mai no seran doctors. L'enginyeria cel·lular i tissular pot fer moltes coses. Hi ha hagut, però, un moment clau en què s'ha produït un dels avenços fonamentals en la biologia en el darrer segle: el clonatge de l'ovella Dolly. En aquest treball, un dels aspectes que més han destacat els mitjans de comunicació ha estat la possibilitat d'obtenir molts exemplars idèntics d'un mateix organisme. Per exemple, la possibilitat de fer moltes còpies d'Adolf Hitler o d'Albert Einstein o de qui sigui. Tanmateix, la finalitat reproductiva és un detall intrascendent i l'aspecte que menys interessa del fenomen del clonatge. L'aspecte més significatiu ha estat la demostració que una cèl·lula adulta de mamífer es pot reprogramar i pot tornar a recomençar el seu desenvolupament des de zero. Això ha canviat un dels paradigmes de la biologia i ha permès plantejar experiments que prèviament ningú no s'haguera plantejat. I si algú haguera plantejat un projecte amb aquesta finalitat i n'haguera demanat una subvenció, probablement cap agència de finançament l'hauria aprovat perquè semblava una cosa impossible.

És més, els primers que feren un clonatge reproductiu d'un mamífer no foren Wilmut i Campbell –que tard o d'hora segurament rebran, ben merescudament, el premi Nobel– sinó Karl Illmensee, investigador suís-alemany, que l'any 1981 publicà un treball que descrivia el clonatge reproductiu d'uns ratolins. Ho va publicar a la revista *Cell*, que és una gran revista. Ningú, però, aconseguí reproduir l'experiment, ni ell mateix. Com a conseqüència l'expulsaren de la universitat. Perdé el seu lloc de treball i s'ha passat els darrers 20 anys treballant en una clínica de fertilització *in vitro*. Aquestes coses passen de vegades en el món de la ciència; hi ha descobriments que són molt complexos i costen molt i, en reproduir-los, no sempre se n'obtenen els mateixos resultats. Amb aquest descobriment, la perspectiva canvia i es diu que ha començat una nova era de la medicina. Hi ha qui que pensa que això canviarà la medicina; que la medicina del segle XXI serà la medicina regenerativa, que es podran fer òrgans i teixits i que aquestes tècniques permetran resoldre problemes mèdics.

Centrem-nos, però, en la diabetis, que és la malaltia a la qual jo he dedicat la meua investigació en els darrers 20 anys. El nombre de persones diabètiques és molt alt i com més va més n'hi ha. L'any 1994 hi havia a tot el món 110 milions de diabètics; el 2000 ja n'hi havia quasi 180 milions i s'ha calculat que el 2010 en seran



Prevalença de la diabetis en el món



	2000	2010	Increment (%)
Amèrica del Nord	14,2	17,2	23
Amèrica del Sud	15,6	22,5	44
Europa	26,5	32,9	24
Àfrica	9,4	14,1	50
Àsia	84,5	132,3	57
Austràlia	1,0	1,3	33

Dades de la prevalença de diabetis en el món i previsions per als propers anys. Les dades corresponen en un 90 % a diabetis mellitus de tipus 2, majoritària en el món. Les xifres s'expressen en milions de persones, excepte l'increment que s'expressa en percentatge

Adaptada de: *Nature* 2001; 414: 782-787

uns 250 milions. És a dir, el nombre està augmentant a una velocitat alarmant. A més, està augmentant pertot i està augmentant la diabetis de tipus 1 i també la de tipus 2. Les persones afectades de diabetis de tipus 1 necessiten insulina des del primer dia; en la de tipus 2, no la necessiten des del començament, però moltes persones acaben també necessitant-la. En el gràfic adjunt es mostren dades de prevalença de la diabetis en el món.

Estem parlant d'una epidèmia. D'una malaltia que en l'Estat espanyol pateix una de cada 10 o 20 persones i la xifra augmenta. Entre un 5 i un 10 % dels diabètics acaba patint complicacions per la malaltia: nefropatia, amputació no traumàtica del peu, problemes neuronals i doble risc de patir infart de miocardi respecte a la resta de la població. Un de cada 10 o de cada 20 malalts pateix retinopatia diabètica que pot acabar en ceguesa. La diabetis és a més a més la primera causa de la diàlisi renal. Estem parlant d'una malaltia que consumeix entre el 5 i 15 % del total de recursos



sanitaris. A Espanya, la xifra ascendeix al 7 %, i als Estats Units ja arriba quasi al 15 %. Aquestes dades ens indiquen que no només estem parlant d'un problema mèdic i científic, sinó també d'un problema social i econòmic. I si no el resollem, arribarà el dia que no hi haurà forma d'atendre-ho.

A partir del descobriment de la insulina, el primer medicament modern, la diabetis es va convertir en una malaltia comú, una malaltia amb la qual se podia viure 70 o 80 anys amb un nivell de vida de qualitat acceptable. Abans d'això, la diabetis era una malaltia mortal. Cada dia hi ha més bons medicaments per a la diabetis de tipus 1, és a dir, no hem de ser pessimistes. No obstant, són només tractaments, però com se pot curar la diabetis? Aquesta seria la pregunta clau.

La diabetis tipus 1 es produeix per l'absència d'un tipus cel·lular i l'única forma que tenim de curar-la és restablint eix tipus cel·lular, és fer-ne un trasplantament. Si una persona no té el fetge sa, se li trasplanta l'òrgan, si no li funciona el cor o el ronyó se li trasplanta, però, què hi ha que trasplantar als diabètics? Doncs cèl·lules β pancreàtiques. Això ja es va començar a fer fa més de 30 anys, els trasplantaments d'illots però no acaben de funcionar, què vol dir això? El trasplantament d'illots es considera exitós quan el pacient s'està més de 12 mesos sense punxar-se insulina i només un 9 o 10 % dels trasplantats aconseguen estar els 12 mesos sense punxar-se. El nivell d'èxit és molt baix per a una proposta terapèutica, i amb això no pots tirar endavant un projecte. L'any 2000 Shapiro va ficar en marxa el protocol d'Edmonton, que és un nou protocol per al trasplantament d'illots i en ell el 100 % dels diabètics paren de necessitar insulina. Això vol dir que ja tenim un protocol que funciona. En el quadre de la pàgina següent es poden consultar algunes estimacions de la situació a Espanya.

Per què no s'estan fent trasplantaments en l'Estat espanyol? Això és quelcom que no entenc, perquè Espanya és el primer país de donants d'òrgans del món. Tenim el millor sistema de coordinació de trasplantaments, la ciutadania més generosa del món. En trasplantaments d'illots? Zero trasplantaments. S'han fet uns quants però no hi ha grups que ho estiguin fent sistemàticament. Una de les primeres coses que s'ha de fer, i estic entestat en això –perquè a part de fer investigació presideix una societat científica que és la Societat Espanyola de Diabetis–, és que es posi en marxa un Programa de Trasplantaments d'Illots; així almenys alguns casos es podran resoldre. Quins casos cal resoldre? Ara mateix per al trasplantament d'illots funciona en el cas d'immunosupressió, i hi ha que prendre unes pastilles per evitar rebutjar els illots. Per tant, s'ha de trasplantar als diabètics que tenen un risc vital superior al risc de la immunosupressió, que també té el seu risc. Tot i això, soc optimista perquè en aquest moment tenim més de 150 molècules de nous immunosupressors i és previsible que en els propers cinc anys, els protocols d'immunosupressió millorin substancialment. Això vol dir que el trasplantament d'illots es podrà aplicar a més



Trasplantament d'illots

Per poder fer trasplantaments d'illots amb èxit es requereixen fonts alternatives de cèl·lules d'illots. Segons el Protocol d'Edmonton (vegeu *New Engl J Med* 2000; 343: 230) serien necessaris dos o tres donants per pacient.

Vegem algunes dades de les possibilitats i les estimacions per a Espanya de trasplantaments a pacients diabètics, tenint en compte que l'Estat espanyol és el número u mundial en donació d'òrgans i que la prevalença de diabetis no és molt elevada:

- Nombre de donants / milió / any: 35-40
- Nombre de donants / any: 1350
- Pacients que podrien rebre trasplantaments: 200 pacients / any

D'altra banda, a Espanya hi ha 100 000 pacients diabètics del tipus 1, i 2 000 000 del tipus 2 en espera d'òrgans per a trasplantament. Són necessàries, per tant, fonts alternatives de cèl·lules β .

diabètics. Ara mateix el candidat idoni a un trasplantament és aquell que té una diabetis inestable, que no aconsegueix controlar i aquell que no és conscient dels períodes d'hipoglucèmia i que per tant pot morir-se. No és un problema d'educació diabetològica, hi ha gent molt preparada però que té una diabetis inestable que no s'aconsegueix controlar i encara que el metge sigui bo i eficient i el malalt sigui un bon malalt i tot ho facin adequadament, no aconsegueixen controlar-ho. Aquests són els del trasplantament perquè tenen un risc vital superior al de la immunosupressió.

Ara, quan el risc d'immunosupressió disminueixi, què passarà? Que se podrà aplicar a més malalts, hi haurà més diabètics que seran candidats potencials i arribarà un moment, quan el risc de la immunosupressió serà molt baixet, que tots seran candidats al trasplantament.

D'acord amb els meus càlculs, podríem fer com a màxim 200 trasplantaments a l'any. Aquesta xifra pot semblar baixa, però cal tenir present que en els darrers 30 anys a tot el món s'han fet menys de 500.

A Espanya ja es fan molts trasplantaments de cor i de fetge i el d'illots se podria fer també. Encara que arribéssim a la xifra de 200 a l'any, però que són 200 comparat amb 100 000 diabètics de tipus 1 o en més de 2 milions de tipus 2. És a dir, no tenim forma de resoldre això. Mai tindrem prou donants, per tant té sentit treballar en la producció *in vitro* de cèl·lules diferenciades que puguin utilitzar-se per al trasplantament i en aquesta línia estem treballant. Quines són les nostres expectatives? Les nostres expectatives són que si en cinc anys el trasplantament d'illots funciona bé i



la immunosupressió es resol –que s'està resolent, perquè hi ha immunosupressors molt bons, molt específics–, la demanda de trasplantaments serà molt més alta, la pressió de la població afectada també i tindrem donants. En eix moment és quan nosaltres hem de tenir les cèl·lules mare, perquè serà quan es donaran les condicions d'immunosupressió de baix risc, d'una demanda efectiva i d'una tecnologia que ja està compartida per molts hospitals. Per tant, el que es pot fer, no és un o dos trasplantaments, sinó una teràpia que sigui accessible a la universalitat de la població.

El que proposo a la Administració, al Ministeri de Sanitat, en el meu cas a la meva Conselleria de Sanitat, és que, en primer lloc, se posin en marxa els programes de trasplantaments d'illots i que se potenciï també la teràpia cel·lular en cèl·lules mare, perquè eixa serà la segona fase.

Ara ja he plantejat el problema, anem a veure què es pot fer.

L'agost de l'any 2000, el diari *The Independent*, sorprengué al dedicar la portada a un embrió humà de sis dies i aquest tenia, dins de si, el futur de la medicina. És una frase forta, un titular de premsa excessiu. Però el que sí és cert és que el futur de la medicina va a ser distint del que pensàvem que anava a ser. Les previsions que tenim sobre el que va a ser el futur de la diabetis o de moltes altres malalties ara mateix és distint del que era fa cinc anys. Crec que aquest és el missatge, fort, però al mateix temps és el punt de la polèmica. Hi ha molta gent que creu que un embrió d'una setmana, de 50 o 100 cèl·lules, és un ésser humà i, per tant, no podem utilitzar-lo per a experimentar. Eixa és una polèmica que té sentit, perquè si algú pensa que és un ésser humà, com va a destruir un ésser humà? Jo mai ho faria, jo treballa per curar éssers humans no per destruir-ne, si proposo que utilitzem embrions d'una o dues setmanes és perquè estic segur que no és un ésser humà.

El meu convenciment no és fruit d'una creença, no és fruit de les meves conviccions religioses, sinó que és fruit de les meves observacions, reflexions i investigacions científiques i tinc molts arguments per a defensar-ho.

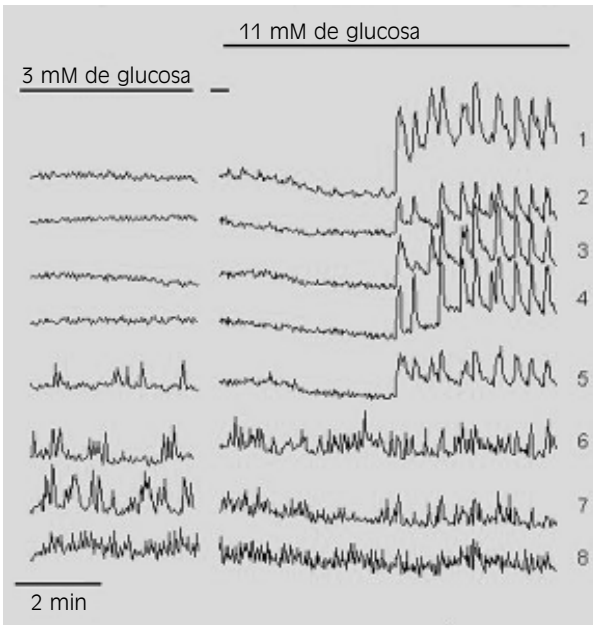
No és un ésser humà i tampoc una persona, que és un concepte distint, que és un concepte legal. L'any 1999 el Tribunal Constitucional espanyol va treure una resolució, afirmant que un embrió no era una persona i això és important dins del context en el qual estem, perquè no estem matant. Per a què hi hagi homicidi, ha d'haver una persona. Defenso l'experimentació que fem no només perquè estic convençut del que faig, sinó perquè no vull fer res que no sigui legal. A Espanya tenim un conflicte perquè aquí no es poden utilitzar els embrions per a investigació mèdica, sí es fa a França, Regne Unit, Països Baixos, Suècia, Bèlgica, etc. I també als Estats Units, país en el que aquest tipus d'investigació cel·lular es fa amb finançament públic. És a dir, en els països amb els quals ens agradaria semblar-nos totes aquestes investigacions ja són legals, quan tardarem nosaltres en canviar la llei? No ho sé, però evidentment ho hauríem de fer.



A partir d'eixes cèl·lules mare, també es poden fer cèl·lules nervioses, neurones de laboratori que funcionen com una cèl·lula del cervell. Per això, les malalties neurodegeneratives, les lesions medul·lars, són candidates a aquest tipus de teràpia. I possiblement en aquest tipus de malalties es farien primer els trasplantaments, perquè és la millor alternativa. Quan tu proposes una teràpia has de comparar què tens i què proposes. Actualment tenim un tractament per a la diabetis, la insulina, però per a les lesions medul·lars no. Per això s'intentarà abans amb aquestes malalties tot i que la nostra fita sigui la diabetis.

En realitat el que ens agradaria fer són illots pancreàtics. Les cèl·lules β no viuen soles, els hi agrada agrupar-se en altres cèl·lules β i en uns altres tipus cel·lulars que direm no- β , formant els illots que estan en el pàncreas, i aquí és on li agrada viure a una cèl·lula β , aquí és on funciona bé des del punt de vista fisiològic. A això m'he dedicat en els darrers 20 anys. A saber com funcionen estes cèl·lules quan

Sincronia de les cèl·lules β



Sincronia de les cèl·lules β en augmentar l'aportació de glucosa de 3 a 11 mM (mmol/L)

Adaptada de: Nadal *et al.*: «Homologous and heterologous between identified alpha-, beta- and delta cells within intact islets of Langerhans in the mouse», *J Physiol (Lond)* 1999; 517: 85-93



estan totes juntes, com aquestes cèl·lules es carreguen de calci, que és el que necessitem per segregat insulina. Si a la part externa d'estes cèl·lules, li posem sucre, glucosa, ens comencen a aparèixer un grupet de cèl·lules que es carreguen de forma sincrònica. Aquestes cèl·lules són β , i s'estan totes elles i de forma sincrònica carregant de calci, deixant un xorret d'insulina –perquè és com funcionen els illots–, això és el que a nosaltres ens agradaria fer. Això, però, és prou complex, nosaltres ho hem estudiat i sabem que és més complex fer un teixit o un microòrgan que fer un tipus cel·lular. I s'han fet molts intents. En la figura de la pàgina anterior es mostra que, quan s'aporta glucosa a cèl·lules β que es troben juntes, el seu potencial de càrrega de calci se sincronitza i allibera insulina. Aquest és el funcionament dels illots.

Des de fa quatre anys, estem intentant fer cèl·lules productores d'insulina *in vitro*. L'any 1996 vam fer la proposta, el 1997 van fer alguna cosa i el 1998 ja teníem els primers ratolins que es curaven, però no ho publicarem, perquè els ratolins tenien tumors. I no va ser fins a finals del 1999 que ja teníem series de ratolins que s'havien curat. I això és bàsicament el que volem fer nosaltres *in vitro*. Que vol dir *in vitro*? Vol dir que en el laboratori, en incubadores, amb el procés, en teoria, podem anar des d'una cèl·lula embrionària fins a una cèl·lula adversa. Això és fàcil de dir però difícil de fer. En biologia significa centenars de gens que estan interaccionant, d'ordres que estan alterant-se: d'una ordre que fica en marxa unes 100 o 200 ordres; és com se forma tot el procés de desenvolupament embrionari, la qual cosa és molt complexa. Nosaltres ho volem només per a un tipus de cèl·lula, però *in vitro*, volem fer-ho en el laboratori, i això és més o menys el que hem aconseguit, utilitzant estratègies, buscant solucions per resoldre-ho.

Tot el que els conto ha estat publicat en revistes científiques de primer nivell. Vol dir que ha estat filtrat per a presentar-se, i això en l'àmbit científic és important. A voltes sentim notícies sobre avenços científics i cal preguntar-se a on s'ha publicat això, qui ho ha filtrat, qui ho ha jutjat, per això cal tenir les referències.

Si mesurem el sucre a una sèrie de ratolins diabètics, que nosaltres els fem diabètics, els hi fem una substància química molt tòxica que mata les cèl·lules beta, i les mata tan bé que no tenim cap ratolí que duri més de quatre o cinc setmanes. I se moren tots –perquè els diabètics de tipus 1 sense insulina moren–, és una malaltia en què si no et mediques te mors. Malgrat tot, als ratolins que havíem trasplantat amb les cèl·lules que havíem fet se'ls normalitzà la glucèmia ràpidament, i aquesta va continuar estable per un període de pràcticament un any.

Això vol dir que els hem curat la diabetis? Bé, això vol dir que en eix model experimental hem curat la diabetis i això és molt important saber-ho perquè una cosa és la malaltia humana i una altra cosa són els models animals de la malaltia humana; no és el mateix. En un model ho hem provat, ho hem normalitzat, i això dóna esperances de què pugui funcionar en altres models i de què pugui funcionar



finalment en l'humà. Però que una cosa funcioni en experimentació de models animals no vol dir que acabi funcionant en humans. Molts medicaments han funcionat en experimentació animal i no en humans, però si no funcionen en animals no funcionaran en humans: això és una condició necessària però no suficient. Vol dir que cal fer molta més investigació i vol dir que possiblement pot funcionar i per això cal continuar treballant.

Potser el més important era que quatre mesos després del trasplantament miràrem en el fetge si estaven les cèl·lules que havíem trasplantat i si estaven segregant insulina i si tenien les propietats fisiològiques que havien de tenir. Quatre mesos després estaven. Aquest resultat és tant important o més que l'anterior, perquè vol dir que, quatre mesos després del trasplantament, les cèl·lules continuen comportant-se com havien de fer-ho, no havien fet tumors, estaven fent insulina. És a dir, que les cèl·lules mantenen les seves propietats, el seu fenotip (diríem des del punt de vista de biologia cel·lular), això és molt important i significa que pot funcionar.

Cal dir que quatre altres grups d'Israel, Washington, Califòrnia i Filadèlfia han reproduït parcialment els resultats i això és molt interessant. Algunes persones quan s'assabenten que estan reproduint els seus resultats pensen: «Quina llàstima, s'estan copiant, estan furtant el meu treball». Però no és cert. Que altres estiguin reproduint parcialment els teus resultats és la millor notícia que pot tenir un científic perquè vol dir que pot funcionar.

Però, aquest experiment funciona sempre? Doncs, mira, en els números que tenim fins ara no. I és que l'experiment començà 37 voltes, obtinguérem quasi 800 colònies de cèl·lules de les quals 140 podien funcionar però només vuit tenien insulina, és a dir, estem obtenint un resultat d'1 cada 100 vegades. A voltes, els periodistes em pregunten: «I vostè és optimista?» Com vols que no sigui optimista si soc capaç de fer un experiment que no m'ha eixit 100 voltes i el faig la 101. És a dir, vostès coneixen algú que, quan provi 100 voltes i totes li han sortit malament, torna a fer la 101? Perquè això té un rendiment baixíssim, però el que això surti vol dir que és possible, però encara no tenim el mètode, no sabem tots els passos. Una cosa és creuar un riu una vegada i una altra és que per allà passin persones, camions. Per a que sigui útil cal fer un pont. I això és al que ens hem dedicat els darrers dos anys, és a dir, crear estratègies per a què el rendiment augmenti, i aquestes són les dades que no tenim encara publicades, però que creiem que reforcen el punt de vista.

Hem utilitzat una sèrie d'estratègies per aconseguir que allò que funcionava una vegada de cada 100 funcioni una volta de cada una que és allò que cal procurar. Si a un li dones un antibiòtic vols matar els microbis i això ha de ser així, si donem alguna cosa ha de funcionar.

Ara ja tenim protocols en els quals el nivell d'èxit és del 100 %, on totes les cèl·lules poden produir insulina, i fins i tot tenen més insulina. El sistema, encara



que va lentament, pot funcionar i aquest és l'argument que tenim per a dir que hem d'utilitzar cèl·lules mare embrionàries humanes, perquè a les pobres es segueixen utilitzant ratolins, i si no ho fem en humans no sabrem mai si això pot funcionar, si finalment pot ser veritat.

En qualsevol cas, tot el que els hi he explicat té a veure amb línies cel·lulars que s'han d'aconseguir d'embrions sobrants de processos de fertilització *in vitro*, que ningú demana, ningú reclama i que el destí legal és la destrucció. El que diu la llei és que després de cinc anys cal destruir-les i el que demanem és que no es destrueixin, sinó que es puguin utilitzar. Però, en qualsevol cas per més que avanci la immunosupressió, que jo tinc moltes esperances que avança prou, sempre necessitarem immunosupressió per fer el trasplantament. L'única forma d'evitar-la és anar al clonatge terapèutic, és a dir, utilitzar des del principi el nucli, el material genètic del malalt, i a partir d'aquest material genètic generar noves cèl·lules. Avui per avui, però, aquest clonatge terapèutic només és legal en el Regne Unit que és qui ha regulat el sistema.

Acabaré parlant de la Dolly que va ser clonada a partir del nucli d'una cèl·lula adulta d'una altra ovella, de la glàndula mamària d'una altra ovella de sis anys. Si Dolly existeix és perquè s'ha pogut reprogramar que apareguin tots els tipus cel·lulars. La pregunta és: tots els tipus cel·lulars? La línia germinal també i és molt important perquè és l'única en la qual els gens no estan silenciats, és a dir, es reprogramen en ella mateixa. A la figura de la pàgina següent podem apreciar les possibles vies d'obtenció de cèl·lules mare pluripotents per a teràpia cel·lular, entre elles, la línia germinal.

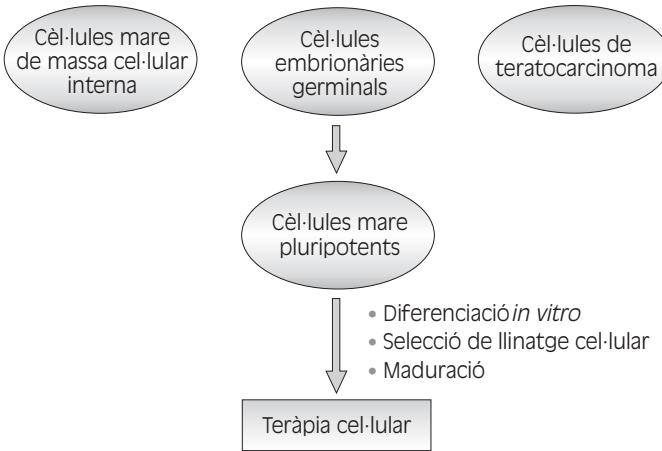
Acabaré amb les propostes que vaig fer a Brussel·les fa exactament tres mesos. Hi hagué una reunió del Grup de Ciències de la Vida, de la Comissió Europea i jo era un dels científics convidats. Era una reunió que estava ben dissenyada: hi havia quatre científics, quatre experts en ètica i jurisprudència, gent del món de l'economia i un auditori de 650 persones. Jo defensava el que estic dient ara, perquè crec que cal fer investigació amb cèl·lules mare, i vaig acabar amb una proposta per a Europa: que hi hagués un consens, un acord europeu per utilitzar embrions i línies cel·lulars derivades d'embrions, i això li donava una alta prioritat; així com l'ús dels embrions sobrants en els processos de fertilització *in vitro*. I donava una prioritat més baixa al clonatge terapèutic però demanava la regulació i continuo pensant que la reproducció clonativa en humans ha d'estar estrictament reglada.

En iniciar el debat em van incidir en el que jo havia dit: que els resultats eren baixos. Vaig comentar que vaig assignar una prioritat baixa al clonatge terapèutic perquè els resultats experimentals encara són molt pobres. Per tant, proposar que es faci alguna cosa quan encara tenim poques dades...

I el contraargument que van fer és que mentre es faci poc finançament sempre tindrem poques dades i l'única manera de saber si això té prioritat alta o baixa és fer



Teràpia cel·lular



Possibilitat de teràpia cel·lular amb cèl·lules mare pluripotents obtingudes a partir de diferents fonts possibles

Font: Soria et al.: «From stem cells to beta cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus», Diabetologia 2001; 44: 407-415

investigació. La proposta de la Comissió Europea és finançar la investigació a Europa en cèl·lules mare, en embrions i en clonatge terapèutic en aquells països en què això sigui legal. O sigui que l'Estat espanyol que és contribuent pagarà el tant per cent que li toca a la Comissió Europea, finançarà la investigació per altres països i, si en eixos països es desenvolupa tecnologia, la comprarem; és a dir, pagarem dues voltes. Per tant, jo no comparteixo això i penso que caldria finançar-se i regular-se.

Més del 80 % dels embrions que es congelaren abans de l'any 1990, que es començaren a canviar les tècniques de crioconservació, estan ja morts. Segons per quina gent és més sensat que els embrions morin a poc a poc que fer-los servir per a altres coses. És difícil perquè és un tema que afecta les creences. Per això Europa ha fet molts descobriments, però el principal descobriment és el de la tolerància i de la convivència, acceptar la pluralitat i acceptar que tots no pensen igual que jo, que jo he de viure i fer compatible les meves creences amb altres formes de pensar. Això vol dir que a ningú se'l pot obligar a actuar en contra de les seves creences, però que les creences d'una persona no poden impedir que altres persones busquin solucions pels seus malalts, que és la situació en la qual estem.



Què passarà ara amb la Presidència espanyola a la Comissió Europea?

Jo he parlat de l'esborrany vist per les comissions tècniques i per la Comissió Europea i en ell figura que s'investigarà sobre cèl·lules mare, sobre embrions. A part d'això, el Grup de Ciències de la Vida, és un grup d'experts que inclou parlamentaris, també del PPE (Partit Popular Europeu i dels Demòcrates Europeus), conservadors que decideixen en la necessitat en tot, que presideix un comissari intern. El Grup de Ciències de la Vida s'ha pronunciat a favor d'aquesta recomanació. Estic parlant d'un document base, d'un esborrany. Què passarà en aquests sis mesos de Presidència espanyola? El més probable és que no passi res i que ho deixin als següents, que són els danesos. Però ja hi ha tot un seguit de països (Regne Unit, Suècia i Alemanya) que ja han pres la decisió perquè consideren que fer investigació en aquestes línies és pertinent i, per tant, no és fàcil que desaparegui.

Com creu que afectaran les restriccions legals al VI Programa Marc?

Bé, jo crec que tots els investigadors europeus seran perjudicats per un retràs en l'aprovació del VI Programa Marc, que és un programa marc d'investigació europea que es presenta com a molt innovador. El programa inclou una forta participació de l'empresa, amb uns conceptes nous que responen possiblement a una necessitat que té Europa de competir de debò amb Estats Units.

Està plantejat com una inversió forta en ciència i tecnologia que ens permeti competir de debò amb Estats Units, perquè si no competim, al final anem a pagar patents nord-americanes perquè seran ells qui ho faran tot. Amb això hi ha una preocupació seriosa a Europa, perquè a Europa és, moltes voltes, el lloc on es fa el descobriment científic però l'aplicació tecnològica es fa a Estats Units. I hi ha molts exemples de descobriments que s'han fet a Europa, mentre que el desenvolupament



de l'aplicació tecnològica s'ha fet a Estats Units; i al final és una empresa americana la que està comercialitzant-ho i la que obté el rendiment d'eixos beneficis. I això preocupa a la Comissió Europea i aquesta és la raó per la qual eix programa marc està dissenyat així.

Evidentment, no competirem amb eix apartat, perquè tot i que el senyor Bush és molt conservador, no ha prohibit la investigació en cèl·lules mares, ni en embrions ni en el clonatge terapèutic que continuen essent legals. El que ha dit és que no finançarà amb fons públics més que la investigació en cèl·lules mare. No obstant, a Estats Units hi ha fundacions, és a dir, la societat nord-americana existeix. No sols hi ha empresa privada, sinó que hi ha fundacions que han reaccionat i el que no financen «les lleis» ho financen elles. La societat té mecanismes per a reaccionar, ajunten diners i amb aquests diners financen els projectes. Simplement, el que diu el senyor Bush és que no finança eix tipus d'investigació, no obstant es finança amb fons privats o amb fons de les fundacions que participen activament, ells van a fer-ho i ho estan fent.

Estan investigant altres línies cel·lulars?

Estic fent-ho també. De fet, el projecte que he mostrat és amb ratolins però en humans estic fent-ho amb cèl·lules a partir d'epiteli intestinal. Tenim un projecte de la Fundació Europea per a l'Estudi de la Diabetis, i hem elegit l'epiteli intestinal, perquè? Per ser un derivat de l'endoderm i és pròxim al pàncreas. Però fins ara els resultats que tenim són molt pobres, no tenim resultats clars. Encara que jo digué que els resultats amb els ratolins són molt preliminars, es veu alguna cosa, en els altres no ho veig. Continuaré fent-ho, jo tinc interès en resoldre el problema com sigui, de la manera que pugui, i possiblement les cèl·lules de l'adult siguin útils, però per ara, en aquest cas, no han mostrat la seva utilitat. Poden ser útils per a altres coses, per exemple, hi ha evidències clíniques que les cèl·lules que es diuen cèl·lules satèl·lit dels músculs es poden treure i cultivar *in vitro*, per implantar-les en el miocardi, en el miocardi infartat, i s'integren prou bé.

El que passa és que avui per avui, les cèl·lules de l'adult no estan funcionant, no tenen la capacitat d'expansió i de diferenciació que tenen les embrionàries. Per tant, intentarem, en la mesura en la que podem, provar més coses i crec que són línies que cal finançar i seguir. Ara mateix l'única línia que tinc jo d'investigació en cèl·lules humanes és eixa. Ho intentaré i tant de bo m'eixirà. Si he parlat més de l'embrió és perquè, en primer lloc, m'ha eixit en cèl·lules embrionàries de ratolí i crec que hi ha més possibilitats amb les dades que tinc.

Vostè està liderant la qüestió de la recerca amb cèl·lules mare. Què en pensa?

En primer lloc, per a mi està essent una experiència que no és agradable, perquè el que necessito són recursos i tranquil·litat, i he perdut les dues coses. He perdut els



recursos perquè hi ha hagut un projecte que s'ha tancat, un projecte en el qual tenia 120 milions de pessetes i que s'ha tancat perquè no puc continuar-lo. He perdut tranquil·litat perquè no aconsegueixo estar 10 hores seguides en el laboratori fent el que he de fer, el que he fet tota la meua vida i pel que m'he entrenat. Però crec que esta tenint conseqüències positives, és a dir, molta gent me diu que és la primera volta que sent parlar a gent del carrer: a un cambrer o a un conductor d'autobús, d'investigació i de cèl·lules mare, possiblement perquè el tema de l'embrió té altres connotacions. És la primera volta que s'està parlant d'investigació i possiblement és la primera volta que col·lectius amplis de la població viuen directament la sensació que la investigació pot fer alguna cosa per ells.

En eix sentit, jo crec que alguna cosa s'ha canviat, tampoc estic sol. Una cosa és que surti la meua cara més del que volgués. Abans, jo era una persona que despenjava el telèfon directament i ja no puc. Ara tinc dos secretaris que estan contínuament filtrant cridades, perquè jo he de fer la meua feina –i dins d'ella respondre algunes cridades– i procuro atendre la gent però no puc estar tot el dia fent-ho.

Hi ha una reflexió forta social que a mi m'arriba. Els científics ja ho plantejaren abans, ja havien escrit al president del Govern espanyol (jo era un d'ells) de què canviara la norma, i no va contestar. Tampoc té perquè contestar als científics, tot i que els que van signar la carta eren gent molt reconeguda. No hi ha cap científic de pes a Espanya que no s'hagi manifestat a favor, almenys una volta. És a dir, jo crec que estem en eix debat i, possiblement, en una sèrie d'aspectes la societat està més madura que l'Administració.

Fa falta més finançament. No es pot jugar a ser un país líder del món o que vol ser del G7 o G8 i volem ser vistos. Perquè tenim el mateix producte interior brut que Canadà, però quant esta invertint Canadà en investigació?, ho fa amb el 3% i nosaltres invertim menys de l'1 %, no es pot ser líder.

Com anem nosaltres a liderar res en el món si no fem investigació, si no s'inverteix en recerca? I és un problema del Govern, però no sols d'ell. Hi ha una cosa que cal començar a canviar, no val dir que el Govern fiqui més diners en investigació, perquè el Govern normalment et dirà, per exemple: «Molt bé, digues-me quina carretera no vols que et faci». Sí li podríem dir que podrien finançar més investigació i menys festes, que hi hagués un impost especial per a les fitxes eixes escandaloses dels futbolistes, etc. És a dir, se podrien fer moltes coses, però evidentment hi ha alguna cosa que no hem resolt.

Si volem que canviï la situació ha de ser la societat qui ho faci, i la societat som nosaltres, cada un de nosaltres. Directament no es pot fer molt però sí contribuir a que canviï. Per exemple, a mi m'agradaria que les caixes d'estalvis a través de la seva obra social, dediquessin un percentatge elevat dels seus beneficis a investigació. Vull saber quin percentatge dels seus beneficis se dedica a investigació, i vull que el



percentatge no sigui inferior al 10 %. Perquè també dediquem moltes coses a festes. En aquest tema som el número u del món.

Espanya és genial, som bons fent i organitzant festes i en això els suecs són un desastre. Els ciutadans de Suècia o del Regne Unit fent festes són avorridíssims, nosaltres fem unes festes genials. Doncs bé, m'agradaria que les caixes ficaren un percentatge alt, i això sí que es pot fer. Hauríem de dir-los: «Som nosaltres els impositors i volem saber quant estan ficant en investigació, i que sigui un percentatge elevat perquè hi ha recursos».

Per exemple, vull saber quant dedica a investigació la Diputació de Barcelona i quant dediquen els consells comarcals i els ajuntaments. L'ajuntament més pobret d'Espanya té un conseller de festes, que la seva obligació és que les festes surtin bé. Perquè no tenen un conseller que es dediqui a promocionar una mica la ciència i la tecnologia? Anem a dir, com a mínim, que m'agradaria tenir un nivell paregut a les festes, és a dir, que el pressupost dels ajuntaments per a ciència i tecnologia sigui el mateix que el que dediquen a festes. O que l'apartat «fins socials» de la declaració anual de l'IRPF inclogui la investigació, tal com inclou l'església. D'aquesta manera, cada persona podria saber quina part dels seus impostos van a parar a la recerca. També vull saber quines empreses estan fent investigació i quines n'aporten recursos, perquè potser no compraré a les empreses que no dediquen diners a la investigació, i sí a les que ho fan i estan ajudant a què el meu país canviï.

Vull saber tot això i crec que si tots ho fem podrem aconseguir al final passar de l'1 al 3 %, perquè eix 3 % no és el Govern, és la societat. El 3 % significa que potser hi ha un 1 % o un 1,2 % que és fons públic i la resta són altres. Per què no fem fundacions? Per què no s'arreglen diners? Perquè no fem moltes coses. Per exemple, perquè no li diem al FC Barcelona –bé, no em clavaré en el Barça ho faré en el València, ja que soc valencià–, perquè quan es fitxa un futbolista no li donem una consideració especial: «Molt bé vostè vol gastar-se 10 000 milions en eixa fitxa, però 1000 se'n van directament a investigació», i no al Ministeri d'Hisenda sinó directament a un programa d'investigació. Jo ho he dit públicament i continuaré dient-ho, a mi m'agrada la festa, en eix sentit, soc meridional. En les festes de moros i cristians, jo soc moro, que és el que hom procura ser perquè són robes vistoses. Però la festa me la pago jo de la meua butxaca, és a dir, a mi ningú no em paga la festa. Els diners públics tenen que ser per investigació, per educació, per fer carreteres. A mi m'agrada la festa, però me la pago jo.

Crec que eixa és una obligació social. Que hem d'acostumar-nos que als ajuntaments no se li demanen diners per festes, ni per alcohol, ni per vici, a l'ajuntament se li demana que inverteixi en el bé públic; però quanta gent va a l'ajuntament a demanar que li financi la revetlla del barri? Per això sí que hi ha associacions, i hi ha associacions veïnals per a promocionar coses: això és el que



estic dient. Estic dient que som nosaltres, perquè els que ocupen el govern en un sistema democràtic són els que hem votat nosaltres, per tant és responsabilitat nostra canviar aquesta conducta. Podem ser un país molt feliç, no ho nego, crec que la nostra actitud mediterrània davant de la vida ajuda a ser feliços, però els problemes de ciència i tecnologia no els resollem; així no és resolen, si algú ho fa que m'ho digui.

Se sent sol en aquesta demanda? Què hi ha de la resta d'investigadors?

Quan abans m'he referit a què no em trobava sol, volia dir respecte a altres científics. La comunitat científica sí que ha donat suport de forma unànime a aquest punt de vista, és a dir, no estic sol perquè molta gent pensa el mateix. Una altra cosa és qui està ficant la cara, i la cara per circumstàncies no desitjades la fico jo.

Quan va sortir a la premsa estatal, en primera plana, que jo marxava no va ser producte de cap declaració meva; va ser la filtració d'un col·laborador que una bona periodista va aconseguir. I l'única cosa que reflectia és que ja feia mesos que nosaltres estàvem negociant com podíem fer el projecte. I bàsicament és el que continuo dient, si aquest projecte no es pot fer ací cal veure on es pot fer, això és el que vaig dir i continuo dient. Jo el que estic fent són projectes d'investigació. Quan tu ets postdoctoral, doncs el que fas és anar a un altre país a aprendre i entrenar-se. Jo vaig estar a Alemanya dos anys, després al Regne Unit dos anys més. Al tornar, vaig muntar un grup ací. De tant en tant me'n vaig i passo temporades fora; això és la vida normal per a un científic. Ara normalment marxés perquè les tècniques que necessites no estan ací, o marxés perquè necessites descans durant uns mesos de la pressió que significa la gestió o, si estàs a la universitat, comissions, per desconnectar i tenir temps de reflexionar. Però no te'n vas per causes administratives o legals. No te'n vas perquè siguis de sobte un «sense papers» que és el que som ara: en aquest tema, jo em solidaritzo amb tots el companys que no tenen papers. Jo tampoc tinc papers per a fer el que necessito fer, i aleshores et busques la vida en unes altres circumstàncies. Que ha estat un revulsiu? Possiblement sí, però no era eixa la finalitat, ni crec que la via hagi de ser dramatitzar les situacions. Hi ha molta gent que té problemes molt més difícils en la seva vida, que els que puguem tenir en investigació: el que hi ha que fer és buscar solucions. Sóc optimista, és a dir, si no fos optimista no em dedicaria a això.

Alguna cosa anem avançant. Hi ha una norma en investigació i és que quan t'esforces treballant, per algun lloc surten les coses; el que passa és que *a priori* no és fàcil fer prediccions de per on eixiran. Però el meu repte és la diabetis, potser no aconseguixo que es canviï la legislació, però sí que es posi en marxa un programa de trasplantaments, doncs ja és alguna cosa. És que no té sentit que no hi hagi un programa de trasplantament d'illots pancreàtics en aquest país, no estem fent



trasplantaments d'illots, i ara ja cal fer-ne. Fa tres anys que no sabíem si eixien o no, però ara ja tenim protocols i cal provar-los; cal entrenar equips, que costen molts anys i diners. No estem parlant de grans inversions, estem parlant potser de dos o tres milions d'euros, que no són diners per al pressupost d'un hospital que es gasta desenes de milions d'euros.

El seu equip està entrenant-se per a fer trasplantaments?

Nosaltres ja fa temps que utilitzem pàncreas humans per a treure illots humans i estem entrenant-nos en això. És una de les moltes coses que treballem en el laboratori, i una de les més gratificants és quan ens criden que hi ha un donant i això normalment sol ser els caps de setmana perquè és quan ocorren els accidents. Normalment t'has de passar tota la nit per un procés, però és una de les coses que continua essent més estimulants i més agrada, saber que de sobte hi ha un donant i que pots iniciar una nova preparació.

Jo tracto de tenir gent entrenada per a començar a fer-ho, però n'hauria d'entrenar a molta més. Un equip bàsic per a trasplantaments són cinc persones entrenades, i això són cinc salaris. Qualsevol persona que tingui una actitud empresarial sabrà el que això significa. Cal tenir diners per pagar cinc salaris i procurar que tinguin un sou més decent, jo tinc la norma que en el meu laboratori tothom cobra, la qual cosa em costa molt mals de cap, perquè jo soc el que està obligat a buscar diners, i per exemple d'aquest projecte que s'ha de parar cobraven set persones i ara he de saber què he de fer per a pagar-los. És així de simple perquè és gent que té el seu entrenament, les seves necessitats, la seva vida, encara que siguin joves –que amb menys diners sobreviuen– t'has de preocupar per això.

D'altra banda, l'entrenament depèn del nivell d'inversió. Jo el que he plantejat és un protocol en el qual cal anar per etapes –però jo crec que en un o dos anys es podrien estar fent trasplantaments– i dic per etapes, perquè cal ser seriós en tot en la vida, però en coses que tenen a veure amb la salut cal ser una mica més seriós. El que he fet és un plantejament per nivells, com es va adquirint la tecnologia, i cada volta que s'adquireix un nivell ve un equip internacional a certificar que hem arribat a aquell nivell. No és que jo digui o mostri una foto, sinó que venen i ho certifiquen i així puc passar al següent nivell. Aleshores la cosa està plantejada en diferents nivells, de tal manera que tot l'equip tingui el nivell d'entrenament suficient. Això funciona de la següent manera: has de tenir el malalt localitzat, ell ha de saber que és candidat i ha d'estar permanentment localitzat; no saps quan t'arriba el donant i quan arriba ho saps dos o tres hores abans. Llavors s'inicia el procediment. Hi ha un possible donant i tu ja et poses en marxa; encara no està la donació feta, encara no està autoritzada, encara no ha vingut l'equip d'extracció, però ja es comença el procés. En eix moment cal avisar el malalt i dir-li que hi ha un possible trasplantament i el



malalt entra a l'hospital. Si no s'aconsegueix la donació, el malalt torna a casa i sinó continuem endavant. Es fa tot el procés de purificació i extracció, que no sempre surt bé i si surt bé, es fa el trasplantament i sinó el malalt torna a casa. És pesat, hi ha hagut malalts que han anat 7 i 8 voltes abans de rebre res, però el malalt ho vol i hi col·labora.

El procés de purificació és molt difícil, el procés de preparació és tècnicament complex, però el trasplantament en si és molt simple. És una injecció, una intervenció mínima, el malalt al dia següent se'n va caminant a casa seva i possiblement ja sense punxar-se insulina. Ha d'estar vigilat perquè té immunosupressió, ha d'estar ben controlat i sobretot en aquesta etapa que encara s'estan ficant en marxa els protocols. Per això el trasplantament es podria fer de sortida i no tindria més dificultats de les que explico. La incomoditat és la principal dificultat pel malalt i per tot l'equip que ha de fer la preparació; et fiques en una cosa que no saps si arribarà al final, però que has d'intentar cada volta. A Espanya tenim gran quantitat de donants d'òrgans. Només a Alacant tenim, a l'Hospital General i a dos hospitals comarcals del voltant, més òrgans que Shapiro a Edmonton, que és número u del món. I quan ell va saber el nombre d'òrgans que tenia, es tornava boig («Tu tens més possibilitats que ningú», em deia). Nosaltres tenim més òrgans que ningú, i si no s'extrauen se perden, o sigui el projecte podria estar en marxa en dos setmanes, a ple rendiment i en condicions.

Ja tenim l'estàndard adequat entre un i dos anys, perquè aquest equip s'ha d'entrenar, i una volta ja tens l'equip, funciona com altres equips de trasplantament. Encara que com ja he esmentat, la dificultat no és el trasplantament en sí, l'acte quirúrgic, sinó la preparació dels òrgans és allò tècnicament complex.

Quin és el cost dels programes que planteja?

Per a ficar en marxa eix programa es necessiten tres milions d'euros. Què costa un trasplantament de cor? Uns 250 000 o 300 000 euros cadascun. Tres milions d'euros és ficar un programa en un parell d'anys, en el qual es calcula que poden haver entre 4 i 10 trasplantats. Una volta estigui en marxa, cada trasplantament és molt més barat. Són cars, però no tant com el fetge, el cor o el ronyó.

El del cor és caríssim, perquè s'ha de comptar amb un equip que pot arribar potser en avió. Són cinc o sis persones que cada una es fica a treure un òrgan, en un procés que dura hores. Després hi ha el transport, després un altre equip que fa el trasplantament; tot això està ben coordinat, però és car. Els trasplantaments són cars. En alguns casos (com és el ronyó) és car, però rendible. Pensant en un criteri estrictament economicista, estalvies molts diners perquè el trasplantat deixa el programa de diàlisi: si fiques salut dins de la balança, tots els trasplantaments són rendibles.



Ha rebut ofertes del sector privat?

No, això cal fer-ho connectat en el sistema públic. Es podria fer però cal fer-ho connectat en el sistema públic, perquè és on hi ha tot el sistema de coordinació de trasplantaments. A part d'això, les institucions sempre et diuen que és una idea molt bona, però el problema bàsic de l'Administració –ací i a qualsevol part del món– no és que t'ho diguin sinó que ho facin: el problema és que s'executi. Per exemple, jo tinc alguns diners del Ministeri de Ciència i Tecnologia d'Espanya i molts diners de fora d'Espanya. Quina és la diferència? Doncs bé, a part que són més els de fora, els d'Espanya te'ls concedeixen i després no te'ls transfereixen. És el mes de juny i encara des del setembre passat no t'ho han transferit, i en canvi a altres llocs et diuen que comences al setembre passat i aquell mes ja tens el xec. I aquesta és la diferència. Amb altres fundacions pots comptar, perquè els diners que et donen te'ls donen de debò, quan te'ls lleven te'ls lleven, però mentrestant tens el que tens. Ací t'ho donen però no t'ho donen.

Potser que això tingui quelcom a veure amb el caràcter festiu que comentava?

No, jo crec que és pitjor que el tema del caràcter festiu. Jo soc d'una zona que és molt treballadora, que a les cinc o sis del matí ja s'alcen a treballar. Són seriosos treballant i que després són molt festeros. Jo crec que no té a veure amb la festa.

És una trampa conscient de l'Administració, una trampa dels ministeris d'Hisenda que sempre fan el mateix. És la trampa dels gerents, i és igual que siguin socialistes que populars. Sempre han fet el mateix, és a dir, aproven un pressupost i n'executen un altre, perquè clar retardant-ho el que està ocorrent és que eixos diners han anat a cobrir un altre lloc. No és el caràcter festiu, és falta de serietat.

Si vostè fa un contracte a una empresa de lloguer a Alacant i diu que el dia 15 ho tindrà, aquell dia ho tindrà. No sabrà què ha passat per dins, però ho tindrà. Són seriosos per complir, perquè sinó no tornarà a negociar amb ells i tancarà l'empresa. Jo crec que l'Administració no està acostumada a ser seriosa com a Administració i és molt típic allò del «*Vuelva usted mañana*» de Larra.

Moltes gràcies.



Bibliografia per aprofundir

- ROPERO A.B., SORIA B., NADAL A.: «A nonclassical estrogen membrane receptor triggers rapid differential actions in the endocrine pancreas», *Mol Endocrinol* 2002; 16 (3) - Mar 4: 497-505.
- SORIA B.: «*In-vitro* differentiation of pancreatic beta-cells», *Differentiation* 2001; 68 (4-5) - Oct: 205-219.
- BERNA G., LEÓN-QUINTO T., FUENTES E., ANDREU E., NADAL A., ROCHE E., MARTÍN F., REIG J.A., SORIA B.: «Cellular engineering and diabetes mellitus», *Rev Clin Esp* 2001 (9): 548-556.
- BERNA G., LEÓN-QUINTO T., ENSENAT-WASER R., MONTANYA E., MARTÍN F., SORIA B.: «Stem cells and diabetes», *Biomed Pharmacother* 2001; 55 (4) - May: 206-212.
- SORIA B., SKOUDY A., MARTIN F.: «From stem cells to beta cells; new strategies in cell therapy of diabetes mellitus», *Diabetologia* 2001; 44 (4) - Apr: 407-415.
- CHAROLLAIS A., GJINOVCI A., HUARTE J., BAUQUIS J., NADAL A., MARTIN F., ANDREU E., SÁNCHEZ-ANDRÉS J.V., CALABRESE A., BOSCO D., SORIA B., WOLLHEIM C.B., HERRERA P.L., MEDA P.: «Junctional communication of pancreatic beta cells contributes to the control of insulin secretuin and glucose tolerance», *J Clin Invest* 2000; 106 (2) - Jul: 235-243.
- SORIA B., ROCHE E., BERNA G., LEÓN-QUINTO T., REIG J.A., MARTIN F.: «Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glicemia in streptozotocin-inducen diabetic mice», *Diabetes* 2000; 49 (2): 157-162.
- SORIA B., ANDREU E., BERNS G., FUENTES E., GIL A., LEÓN-QUINTO T., MARTÍN F., MONTANYA E., NADAL A., REIG J.A., RIPOLL C., ROCHE E., SÁNCHEZ-ANDRÉS J.V., SEGURA J.: «Engineering pancreatic islets», *Pflugers Arch* 2000; 440 (1) - May: 1-18.

