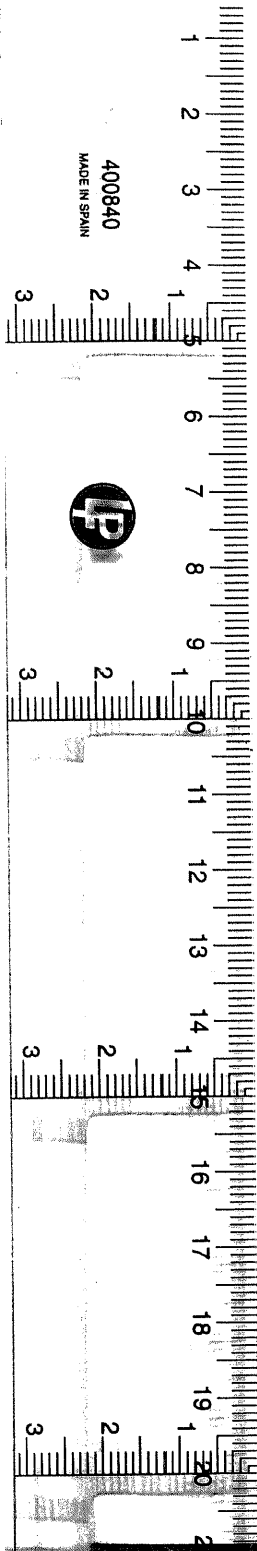


# DISCURSOS

PRONUNCIADOS EN EL ACTO DE  
INVESTIDURA DE DOCTOR "HONORIS CAUSA"  
DEL PROFESOR

M. SERRANO RÍOS

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
MCMXCIX



# DISCURSOS

PRONUNCIADOS EN EL ACTO DE  
INVESTIDURA DE DOCTOR "HONORIS CAUSA"  
DEL PROFESOR

M. SERRANO RÍOS

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
MCMXCIX

B13225247  
i15006256

BIBLIOTECA HOSPITAL REAL GRANADA	
Sala:	5
Estante:	154
Numero:	Caja 2 (27)

# DISCURSOS

PRONUNCIADOS EN EL ACTO DE  
INVESTIDURA DE DOCTOR "HONORIS CAUSA"  
DEL PROFESOR

M. SERRANO-RÍOS

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
MCMXCIX

DISCURSO PRONUNCIADO  
POR EL PROFESOR DON FERNANDO ESCOBAR-JIMÉNEZ  
CON MOTIVO DE LA INVESTIDURA DEL DOCTOR DON  
M. SERRANO RÍOS

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

DISCURSOS ACTO INVESTIDURA DOCTOR "HONORIS CAUSA".

Edita: Universidad de Granada

*Printed in Spain*

*Impreso en España*

Excmo. Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Granada.  
Excmos. Sres. Profesores, Académicos, Señoras y Señores.

El Profesor Serrano Ríos nace en la ciudad de Málaga en 1935. Mes de Julio, para ser exactos. Madre granadina, padre cordobés, que desde la privilegiada profesión de maestro va a fomentar una serie de características consustanciales con su vida: el amor a la familia, la dedicación al trabajo, la fidelidad a sus amigos y un corazón andaluz y partido entre Córdoba y Granada. Lo de Santander vendrá más adelante...

La Cerca del Lagartijo y un Realejo entrañable ven formarse a un joven curioso, científicamente insaciable, con una capacidad de trabajo portentosa, de una memoria a largo y corto plazo excepcional, que se va aproximando a lo que después será su profesión, la medicina; su vocación, la investigación; sus deberes, la familia; su obligación, la docencia; sus aficiones, la ornitología, la evolución del hombre y la pintura. Aprender siempre para dar más es para él algo parecido a un reto comprometedor.

Licenciado en 1954 con Premio Extraordinario por la Universidad Complutense de Madrid, emprende un periplo formativo en el Departamento de Medicina Interna de la Fundación Jiménez Díaz, en el que alcanza la categoría superior de Jefe Asociado. International Fellowship in Endocrinology entre 1963 y 1966,

consigue con todo su equipo y bajo la dirección de los Profesores Levine y Camerini-Dávalos, detectar, por primera vez, insulina en plasma con aplicación a la investigación clínica diabetológica. Entre los años 1961 y 1977, en el prestigioso Instituto de Investigaciones Médicas de la Fundación Jiménez Díaz, asiste como principal colaborador a programas y subprogramas de investigación, unas veces en EEUU, otras en Alemania o en aquel punto geográfico que él considere apropiado para perfeccionarse, sin importarle para nada su ubicación. .

Durante estos 16 años, como sigue haciéndolo en la actualidad, continuamente se escapa a un laboratorio, a la sede de un nuevo grupo, en cualquier época del año, aprovechando frecuentemente sus vacaciones, para conocer una nueva técnica; siempre tiene algo nuevo que aprender. Así, en este tiempo ven la luz parcelas de la investigación biomédica, como las dedicadas a la enteropatía pierde-albúmina, a la fisiopatología de la secreción de insulina (base de su pertinaz escuela), a la medida de hormonas proteicas, a la regulación de la glucosa y su adaptación hormonal durante el embarazo. Especial atención merece la búsqueda-detección de marcadores bioquímicos para ciertas enfermedades cromosómicas como el mongolismo o Síndrome de Down. ¿Se pueden apuntar mayor número de líneas de máxima originalidad en Europa y desde luego en España?

Es precisamente en esta etapa, de portentosa riqueza en todos los matices profesionales y humanos del Profesor Serrano Ríos, en la que se asientan las bases profesionales por las que hoy esta Universidad le distingue. Consigue conformar un excepcional equipo de discípulos y de colaboradores que, a su vez, le exigirá ideas, venidas, ideas, medios, proyectos, discusiones, asistencia a reuniones, a congresos, actividades en las que la Cátedra de Patología General, con el Profesor de la Higuera Rojas primero, y con el Prof. de la Higuera Torres-Puchol después, así como el

Departamento de Medicina y el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de San Cecilio, centrados en el Laboratorio de Investigaciones Médicas, modélico en nuestro medio Universitario, trabajan de forma continuada en algo más que una colaboración ocasional; se trata de Tesis Doctorales, Becas y Becarios, intercambio de técnicas y, sobre todo, de una rica comunicación científica y humana. Su labor con nosotros desde 1970 ha sido enriquecedora y enormemente productiva desde el punto de vista científico y universitario. Colaboración que goza de gran vitalidad en el día de hoy, y esperamos se prolongue mucho tiempo.

En 1971 expone su original Tesis Doctoral sobre el mecanismo de la secreción de insulina en los estados de prediabetes, en la que distingue por primera vez las fases ocultas de la diabetes manifiesta y establece unos patrones de acuerdo a bases científicas muy preliminares para alteraciones genéticas, concretamente para la obesidad, adelantándose con su estudio a uno de los problemas que aqueja a nuestra sociedad: el enfermo con diabetes y obesidad, su familia, sus genes.

El Profesor Serrano Ríos permanece entre 1977 y 1986 en el Hospital Ramón y Cajal, primero como Profesor Agregado y después como Catedrático de Patología General, completando el desarrollo de estas parcelas de enorme riqueza, extrema complejidad y desagradecidas perspectivas: la ampliación de la la patología de la resistencia a la insulina y su vinculación con los síndromes genéticos.

Proyectándose en la pantalla insobornable de la convivencia legalmente establecida, accede a la alianza excepcional con su esposa entonces y ahora, M<sup>a</sup> Teresa Sordo, ¿a ejemplo de la simbiosis indiscutible de una Doctora, Médico y Genetista?. Abordan programas conjuntos en los que, de la mano de su mujer, genetista,

y con la epidemiología clínica de la Diabetes Mellitus como marco general, este médico internista, sin perder el contacto con sus pacientes y con las enfermedades que ellos le narran, va tejiendo la observación clarividente de ciertas patologías ocultas, intentando desentrañar la magia del sistema HLA aplicado a la clínica, los anticuerpos de la lesión, el estudio de los cromosomas que porta hoy un diabético, pero que sin embargo mañana pueden encontrarse en el enfermo de la distrofia miotónica, o pasado mañana, en fin, en cualquier hombre o mujer que pasea por España, por la Comunidad de Madrid, por las Islas Canarias, por Sudamérica... Busca la verdad sin estar convencido de que su propio trabajo sea óptimo; siempre cree que es desesperadamente mejorable. En el campo de la ciencia no cabe el deslumbramiento o la propia egolatría, hay que cerciorarse y, sobre todo, someterse a una autocrítica científica y racional. El trabajo debe ser publicado o retenido en una excelente revista: Claro y obscuro de una generosa vida profesional que ha guardado muy poco para él mismo.

Y mientras sigue intentando identificar unos genes, una población..., sigue acercándose para aclarar el por qué de un origen, cuya parte final hoy se puede vislumbrar: el hombre con sus circunstancias y su entorno, las migraciones, el papel del descubrimiento de América, ¿acaso acarrearía la predisposición a la enfermedad metabólica?...

Es curiosa su pasión por la amistad, los recuerdos y la imagen cercana, ejemplar y ejecutiva de sus progenitores, especialmente su padre: " Cuando abandoné Granada en 1936, camino de Vélez Blanco, mi pueblo, dispuesto a tragarme libros y demás apuntes, qué lejos estaba yo de pensar que tendrían que transcurrir más de tres interminables años de guerra y sufrimientos para reanudar mis estudios en Derecho". Es un extracto del libro de Don Miguel Motos, *La Facultad de Derecho de ayer y de hoy*, publicado

en Granada en 1983. Este apunte sobre la Guerra Civil incide en los inicios de una figura entrañable para el Profesor Serrano Ríos: Su padre, que como docente, se ve sometido a la presión por las ideas de los demás y obligado a una migración ideológica que le va a llevar hasta su Córdoba natal.

El trabajo y el silencio son las consignas que marcan desde entonces a esta familia para labrar un excepcional patrimonio cultural en el Profesor Serrano Ríos. La libertad y el informado y culto respeto por las ideas de los demás marcan su vida, reviviendo siempre su pasado para, en el secreto de su intimidad, adaptarlo a su rigurosa exigencia de estudio, de trabajo, de búsqueda constante de valores en una Universidad a la que accede como Catedrático de Medicina Interna de Oviedo en 1981. Con posterioridad, en 1987, tendrá que opositar de nuevo para conseguir este Grado en la Universidad Complutense de Madrid, según las incongruentes leyes al uso.

Hasta este momento su curriculum se materializa en más de ochenta publicaciones en revistas de extraordinario impacto científico, en multitud de otros trabajos, libros y colaboraciones múltiples, pero hay que recordar que jamás abandona la conexión con sus tres principales grupos de discípulos: uno, en la Universidad Autónoma de Madrid, en la Fundación Jiménez Díaz, que hoy dirige el Profesor Herrera Pombo; otro, ubicado en el Hospital 12 de Octubre, dirigido por el Profesor Hawkins Carranza de la Universidad Complutense de Madrid, y el tercero en el Servicio de Endocrinología del Hospital de San Cecilio, que me honro en dirigir, en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada. Más tarde en Cádiz, y por simples razones de edad, se incorporará el grupo de los Profesores Aguilar y Luis Escobar, del Hospital Puerta del Mar.

Desde 1987 hasta la fecha ha sido el Profesor Serrano Ríos de una fertilidad científica exultante: completa sus estudios sobre la



insulinorresistencia y se adentra en la epidemiología de la Diabetes tipo 1, en sus aspectos descriptivos y en la propia genética de esta diabetes de aparición preferente por debajo de los 20 años. Abre una conexión imprescindible entre la epidemiología y la clínica diaria, acercando, a través de importantes estudios en España y en Europa, temas y situaciones que atañen a la vida real, tanto de un ser sano como de un ser enfermo. Despliega su campo de actuación no sólo para desentrañar el problema de la hipertensión arterial, los lípidos, la obesidad o la diabetes, sino que también atiende al conocimiento patológico y al estudio de costes o de aplicación sanitaria actual, con una moderna epidemiología clínica.

Riesgos, herencia, familia..., puntos de conexión científica hacia la escuela de investigación Americana, pero también a la Europea y Española: cincuenta publicaciones en revistas aumentan su impacto y categoría profesional, además de libros y monografías, comentarios y apuntes en todo tipo de medios divulgativos, que conforman otro centenar de elementos de difusión propia, fruto de un trabajo continuado, rico en matices, siempre al borde del tiempo, de la amistad, del estudio, de la colaboración exigente y responsable con muchos de nosotros y también con otros, testigos reales de su tenacidad y su valor indiscutible.

Es llamativo que podamos dividir hoy sus galardones profesionales en varios tipos: los que llegan de la promoción internacional, por una parte, como el "Memorial Lecturer" de la Fundación Jiménez Díaz en 1998, o la Presidencia de la Federación Internacional de Diabetes en 1997; por otra parte, es portador de la Medalla de Oro de la Sociedad Española de Diabetes, así como de la Sociedad Mediterránea para el estudio de la Diabetes, en reconocimiento entre otros méritos, a su labor de promoción de la ayuda y proyección de conocimientos y aplicaciones clínicas hacia es-

tos países mediterráneos, principalmente en la Diabetes, la Endocrinología y la Nutrición Clínica aplicada.

Otros méritos llegan a través de su faceta universitaria al ser elegido Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Granada, o por ejemplo, recientemente y fuera de nuestras fronteras, al ser recibido como Doctor Honoris Causa por la Universidad Cluj-Napoca de Rumanía, en Mayo de 1999.

Granada, Málaga, Barcelona, Valencia, Cádiz, Madrid..., puntos geográficos que no expresan nada nuevo más que una labor de continuación, trabajo, luz para consensos de investigación, de terapia, de clínica en la que todos nos integramos para beneficio mutuo.

No podría acabar este resumen, que con la intención de un laudatio he venido realizando, a sabiendas de que siempre quedaría merchado ante la personalidad vitalista del Profesor Serrano Ríos, sin consignar otra parte de su patrimonio científico y humano, como es el valor intrínseco de su personalidad asociativa, afectiva y, a su vez, lanzada al mañana, porque sería asumir un desconocimiento imperdonable en quien humildemente se jacta de admirarlo y cree conocerlo.

La penúltima prueba de madurez con que nos ha premiado quizá sea su reciente publicación en *Diabetes Metabolism Reviews*, en el número de Mayo-Junio de 1999. Se trata de un trabajo en el que estudia la incidencia de la Diabetes tipo 1 en las poblaciones migratorias, revisando exhaustivamente la, a veces, dispar y diversificada información científica, y centrando la atención del lector en la herencia "aportada" desde la península Ibérica hacia los países llamados del Nuevo Mundo. Es una publicación docente porque con un depurado estilo literario define lo que metodológicamente debe entenderse por *emigrante, estudios*

*migratorios, incidencia de Diabetes tipo 1 en el mundo.* Es una publicación científica por la enorme proyección de datos propios que resume un trabajo en equipo de una seriedad tangible. Es una aportación concluyente porque, recogiendo una detallada información, estudia los problemas complejos que plantea la multietnicidad de ciertas poblaciones, como la de Israel o los países asiáticos, o tal vez chinos y árabes. Recoge, por último, el trabajo del Proyecto Internacional España-Portugal, y detallando genes, anticuerpos y factores del entorno del hombre, discute qué fenómenos han aparecido en las poblaciones de influencia española después del Tratado de Tordesillas. Estudia el fenómeno del mestizaje producido en el Siglo XVI y su consiguiente reparto de material genético, que se dispersa desde Méjico hasta Argentina, (dejando Brasil para una influencia portuguesa, pero no excluible del Centro Hispánico). Plantea el interrogante de si la Diabetes tipo 1 fue transportada por los descubridores o es la población autóctona, con su forma de vida y sus costumbres, la que presenta evidencia de padecerla, con desigual incidencia. Síntesis de ciencia y vida que todavía guarda muchos secretos por descubrir.

En un momento dado el Profesor Serrano Ríos, con su proverbial curiosidad y su vasta cultura, acude al devenir histórico para llegar a los albores del siglo XXI con lecciones como la que aquí nos deja. La vida, nuestra evolución, es parte y a la vez punto de arranque hacia todo lo que desde la inquietud científica de un Médico Internista pueda representarse como una nueva existencia. Con relación al conocimiento de la enfermedad muestra el camino para que nuevas generaciones se acerquen al fascinante misterio de su inicio y evolución a través de la historia de los pueblos. Cristóbal Colón transportó ilusiones, trabajo, por qué no genes y muchas otras cosas: unas medidas en el arco iris de la esperanza, siempre entre nubes y saliendo de la lluvia fina, penetrante, inolvidable de muchos y siempre fieles recuerdos, otras,

sin embargo, opacas, sin luz, que habiendo sido necesarias en el tiempo ahora desaparecen.

Desde la proyección de un Profesor, Médico Internista y Hombre, el Profesor Serrano Ríos pasea por el mundo el orgullo del hombre andaluz útil a los demás. Recoge porque estudia y se enriquece con su afición y, yo diría, pasión por la ornitología y la pintura, que siempre lo acompañan. Vuelve con su familia después de volar por todo el mundo en un cuadro de imaginación productiva, a los aires de Granada.

En un interesante estudio recientemente publicado sobre la historia de la Universidad de Granada, (M<sup>a</sup>. C. Calero, I. Arias y C. Viñes. 1997) se notifica detalladamente el Patrimonio de la misma. Con toda mi admiración ante tan valioso recuento, y con todos mis respetos, considero que el patrimonio más rico de una Universidad estará formado siempre por sus hombres y sus mujeres, si aquí o desde allí sienten y viven en y para esta Universidad.

Profesor Serrano Ríos, con el permiso de esta Comunidad Universitaria, solicito para usted al Excmo. Rector Magnífico y a su claustro de Doctores, le confiera el honor de pertenecer al mismo, para que con su propia riqueza científica y humanística se incorpore formalmente al patrimonio de nuestra Universidad de Granada y permanezca siempre con nosotros.

He dicho.

Excelentísimo Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Granada, excelentísimos Sres. Profesores, Académicos, Sres. y Sras.

En primer lugar quiero expresarles Excmo. Sr. Rector, Excmo. Sr. Decano, distinguidos miembros del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, el extraordinario honor que me confieren al investirme *Doctor Honoris Causa* de esta Universidad de tanta relevancia en la historia académica e intelectual de España y sentirme así ligado a una de las Facultades de Medicina más prestigiosas y creativas de nuestro país.

Permítanme además que en este día único en mi vida profesional y académica les manifieste conmovido la indescriptible impresión de haber vuelto a mis raíces granadinas heredadas de mi madre, quien siempre amó como a ninguna otra a esta ciudad, y en cuya mente, hoy brumosa, sobresale nítido su recuerdo de Granada y sus años de escolaridad en el Colegio de Niñas Nobles, “el de los adornos platerescos tallados por Juan de Marquina” –según describiera D. Manuel Gómez Moreno en su guía de Granada–. Ella, junto a sus genes, me transmitió una atracción irresistible por el embrujo, la Historia, y la cultura de esta Granada irrepitible, la ciudad en la que como escribiera Federico García Lorca “cada hora tiene un sonido distinto”.

Malagueño por nacimiento, cordobés por educación y convicción, granadino por tradición, mis primeros recuerdos están ligados a la muy granadina plaza del Realejo, “en cuyas huertas pasaban el estío los reyes Nazaritas” (Gómez Moreno) y mis primeras fatigosas ascensiones a la Alhambra por la célebre cuesta del mismo nombre. En esta ciudad sentí mi primer asombro ante la belleza; y también nació aquí mi curiosidad por la cultura y la historia nuestras. Muy pronto supe a través de mi único antecesor médico, Juan Ríos –insigne granadino, antiguo alumno del histórico Colegio de Santiago–, de la Universidad de Granada, de su renombrada Facultad de Medicina, y de sus clínicos míticos: Garrido, Escobar, Otero, y muchos otros. En el transcurso de los años mi relación con Granada se hizo más honda a través de mi fraternal amigo el Profesor Fernando Escobar, con quien desde hace años comparto una idéntica preocupación por la búsqueda de la excelencia en la vida profesional, académica y personal. Por ello permítanme que agradezca muy especialmente al Profesor Fernando Escobar su iniciativa de promover mi nombramiento como *Doctor Honoris Causa* de la Universidad de Granada, y una vez más al Director y miembros del Departamento de Medicina por su aceptación y apoyo a esta propuesta.

### I. Introducción: La crisis de un sueño

Para quien ha dedicado casi cuarenta años (la mayor parte de su vida profesional) a la Medicina académica es tentación inevitable revisar brevemente algunos de los cambios espectaculares ocurridos en “la Ciencia y el Sosegado Arte de la Medicina”, según la bella expresión del maestro británico W. Wheatherall, y que han sido percibidos a través de mi propia experiencia en la práctica de la Medicina Interna académica, y en la investigación clínica orientada “por la enfermedad y por el paciente”. En el comienzo de la década de los 60, en España, en Estados Unidos, y

en otros países del mundo occidental, para el recién graduado en medicina con vocación y ambición intelectual la elección preferente (o la tentación mayor) era entrar en la profesión médica a través de la Medicina Interna, considerada la “cúspide de la ciencia y el arte médicos”. Textos clásicos como el *Harrison's Principles of Internal Medicine* consagraron la idea de que “nadie que se convierta en clínico (internista) puede pedir más a su destino, ni contentarse con menos”.

El internista era considerado, como ha recordado el Profesor Rozman en su discurso de recepción como *Doctor Honoris Causa* de esta Universidad, “generalista, plural y distinguido, así como consultor de máximo rango por la extensión y profundidad de sus conocimientos, y por su formación capaz de ofrecer una asistencia integral a cualquier paciente”. La oferta no podía ser más atractiva, incluso pasada ya la mitad de este siglo. Y sin embargo, la crisis de esta visión holística, omnisciente y omnipresente de la Medicina Interna en los escenarios del encuentro clínico médico-paciente estaba latente ya en los años finales del pasado siglo, cuando Morawitz expresaba sus dudas de que una sola persona pudiera incorporar (sic): “el enorme flujo de conocimientos que requería el ejercicio de la *Innere Medizin*”. Si esta premonición no escapaba a los clínicos de finales del siglo XIX, en la década de los 60 el sueño comenzó a desvanecerse debido, en gran medida, al crecimiento inacabado de las subespecialidades médicas desgajadas de aquel tronco común por la fuerza de sus propios contenidos científicos, por los progresos metodológicos y técnicos, y por la realidad de demandas asistenciales muy específicas y crecientes, ideas renovadas y originales. Estos progresos abrieron una suerte de “caja de Pandora” provocadora de una auténtica revolución en los tradicionales hábitos de diagnóstico y tratamiento en la Medicina Clínica. El desarrollo progresivo de especialidades como la Nefrología, Cardiología, Endocrinología, Gastroenterología, y varias otras introdujo también, junto a una

modernización de la Medicina Clínica, una peligrosa fragmentación de la concepción global postulada por la Medicina Interna. De hecho la evolución, situación actual, y posible revitalización, de este “Tronco” común de la Medicina Clínica es uno de los retos actuales de cualquier sistema sanitario. Entre otras consecuencias el impacto de esta evolución afectó el sentido vocacional de muchos jóvenes clínicos, atraídos ahora por subespecialidades médicas específicas. Pocos de ellos permanecieron (y permanecen) en su vocación “generalista”, que en los últimos 12 años se orienta cada vez más hacia el área de la Medicina Familiar y Comunitaria. Menos aún fueron los internistas de la década de los 60 y 70, que sin abandonar la “mentalidad generalista” decidieron afrontar el reto de ahondar y de obtener “especificidad” en la teoría y práctica de una enfermedad/es bien definidas. Nuestra propia elección fue la de ahondar en el estudio de enfermedades metabólicas, como la Diabetes Mellitus y otros trastornos asociados, tales como la obesidad o las dislipidemias. La elección fue probablemente dictada por la repercusión clínica generalizada o sistémica (riñón, retina, s. Nervioso periférico típica ) (p.e.) de la Diabetes Mellitus, y/o la intuición, luego confirmada, de que adquirir la especificación de Diabetología (p.e.) era/es el mejor modo de permanecer como un “moderno generalista”.

“Las enfermedades no son lo que eran” (Peery 1975). Un factor esencial en esta evolución tan radical en la Medicina Clínica ha sido el hecho de que indudablemente las enfermedades no son “entes estáticos” sino en perpetuo “movimiento”. Ch. Feudtner (1996) nos recuerda que basta con ojear textos tan antiguos como el *Osler's Principles and Practice of Medicine* para leer que “las enfermedades en los países desarrollados han cambiado dramáticamente en 100 años” (¡Y esta advertencia fue escrita en 1892!). En nuestros tiempos, una conclusión similar puede obtenerse en la lectura de libros “inmortales” como el *Harrison's Principles of Internal Medicine*, o *Cecil's textbook of Medicine*, o en nuestro

país el “Farreras, Valenti, Rozman”. En todos ellos pueden observarse por la extensión de las páginas dedicadas a cada sección cambios muy específicos en las tendencias de la/s enfermedades. Dos tendencias son típicas: A) el declinar de las enfermedades infecciosas; y B) el paralelo aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas (degenerativas) no transmisibles (E. de Alzheimer, cardiopatía aterosclerótica, hipertensión arterial, obesidad, Diabetes Mellitus). Esta dinámica recíproca de “disminución/substitución”, con ser típica en los últimos veinte años, se complementa, a veces dramáticamente, con la emergencia de las enfermedades” de “novo”, tal como la devastadora pandemia del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, y la “reemergencia” con “otra cara clínica”, de enfermedades clásicas como la Tuberculosis, con complicadas resistencias a la terapéutica convencional y renovada morbilidad. Por fin, otro fenómeno característico de este largo período de cambios ha sido (particularmente en los últimos 20 años) la transmutación (Feudtner) de muchas enfermedades agudas o subagudas en procesos crónicos como consecuencia de las modernas estrategias terapéuticas, y así ha sucedido con la prolongación de la enfermedad renal avanzada o terminal por la diálisis, en muchos tipos de cáncer por tratamientos oncológicos agresivos, e incluso con los nuevos protocolos quimioterápicos en muchos pacientes de Sida. En este panorama de enfermedades “transmutadas”, la Diabetes Mellitus insulino dependiente o Tipo 1 es paradigmática. Desde luego, el crucial descubrimiento de la Insulina en 1921 por Banting, Best, y McLeod salvó la vida de miles de pacientes previamente condenados sin remedio, y redujo también el riesgo y la morbilidad de las complicaciones metabólicas agudas. Sin embargo, cambió radicalmente la historia natural de la enfermedad al “conceder” más tiempo y permitir un riesgo mayor de desarrollo de complicaciones crónicas: Macro/microvasculares, neurológicas, (y otras) e incrementar la morbimortalidad de esa población. A este fenómeno paradójico de “salvación con otra condena” podría descri-

bírsele con la memorable cita del gran poeta irlandés W.B. Yeats: “All changed, changed utterly. A terrible beauty was born” (“Todo cambió, cambió bruscamente. Nació una belleza terrible”). El nacimiento de esa otra realidad (“belleza terrible”) en muchas otras enfermedades clásicas inducidas por esos propios progresos científicos y terapéuticos ha tenido y tiene un impacto considerable en el diagnóstico y en el cuidado de los pacientes, pero también demandaron/demandan una reconsideración total en la elección de prioridades, objetivos y métodos de la investigación clínica o biomédica aplicada, como en la reorganización de los fines, recursos y evaluación de los sistemas sanitarios.

Si, en general, éstos han sido algunos de los cambios percibidos en nuestra trayectoria como más notorios en la escena de la Medicina Clínica, los sucedidos en la Investigación Clínica o biomédica aplicada no han sido menores, y sus consecuencias parecen aún más complejas para el clínico académico.

## II. Investigación Clínica

### A) De la ilusión al desencanto:

En la década de los sesenta otro *desideratum* de todo joven (aquel referido) graduado en Medicina en nuestro país con vocación académica era conjugar el cuidado de los pacientes con el trabajo de laboratorio según la tradición impulsada por los grandes maestros de la época en España, como C. Jiménez Díaz, G. Marañón, Ortiz de Landázuri, y pocos más. Esta visión del clínico-investigador sería recordada años más tarde (1983) por nuestro maestro C. Jiménez Díaz en las palabras iniciales de *Historia de mi Instituto* donde decía así: “yo no puedo decir con seguridad cuando apareció en mi ánimo el proyecto de crear una institución donde se hiciera investigación científica y clínica y los enfermos fueran estudiados y tratados satisfactoriamente”. Esa visión fue sin duda

muy precoz en sus años de estudiante, pues más adelante aclara que “...revisé al azar ese libro olvidado (Hurst: *Estreñimiento habitual*) y encontré este dibujo mío sencillo –reproducido en el texto– donde se asentaba en el pico de la golondrina un futuro Instituto de Investigación Clínicas y Médicas. Esta institución sería la que D. Carlos con un grupo de discípulos intoxicados por su entusiasmo por la Medicina Científica fundarán en 1935 en Madrid. Esta iniciativa, heroica, representó uno de los primeros intentos (sino el primero bien estructurado) realizados en España para integrar práctica clínica e investigación básica incluyendo desde la Fisiología y Bioquímica a la Microbiología y la Biología Celular. Esta obra insólita en la España de la década de 1930-40 pretendió, –junto a otras muy meritorias en Santander (Valdecilla), Barcelona (Hospital Clínico, Santa Cruz y San Pablo), Granada (Instituto Investigaciones. Facultad de Medicina), y algunas más –, aliviar el panorama desolador de la Ciencia y la Medicina Española de aquella década cuyos efectos perduraron hasta bien mediada la década de los 60-70. En el caso específico de D. Carlos operó el estímulo del “efecto Ramón y Cajal”, que D. Carlos como Severo Ochoa, Grande Covián, y muchos otros sintieron tan hondamente. A pesar de las dificultades de una desgraciada etapa de nuestra historia aquella “ensoñación” (como la describe D. Carlos) cristalizó en 1955 en una Institución como la Clínica de la Concepción, luego Fundación Jiménez Díaz, –etapa ésta previa a la que el Profesor Segovia de Arana considera ya la modernidad marcada por la creación de la Clínica Puerta de Hierro como modelo del Hospital Público inserto en la Red Sanitaria de la Seguridad Social. En 1960, cuando iniciamos nuestra andadura en la Fundación Jiménez Díaz, la visión del Clínico-Investigador respondía a la definición consagrada por J. Shannon, el ilustre fundador del moderno NIH (National Institute Health) en EE.UU, “como la de un médico clínico de amplia base científica capaz de descubrir o de trasladar los hallazgos biopatológicos básicos a la curación de la enfermedad y al lecho del paciente”. Era, pues,

una investigación centrada en el enfermo y sus problemas más que en la enfermedad misma. En la práctica en nuestro ambiente esta visión se traducía en una inmersión total en el Hospital con una división del tiempo: “Las mañanas en las salas, con los pacientes; las tardes en el laboratorio”; si el clínico era además experto en Medicina Interna tanto más excitante. En el estilo de la época el clínico científico centraba su interés en la descripción del “caso único”, o en el análisis fisiopatológico de grupos de pacientes con problemas diagnósticos muy específicos (asma bronquial, reumatismos crónicos,...). En España el esfuerzo individual más que la labor de grupo era el escenario dominante, la tecnología primaria, la financiación escasa, y ausente una política de investigación. La tradicional separación entre la Universidad y el supremo organismo oficial de la Investigación Científica, – el CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) –, acentuaba la soledad y el desamparo del Investigador Clínico.

En contraste, en EE.UU. la investigación clínica en esa misma década de los 60 experimentó un crecimiento espectacular en calidad de recursos y productividad científica. En esos años la necesidad de dedicar recursos específicos y crear focos de resonancia para la producción científica de los investigadores clínicos se tradujo asimismo en la creación de dos sociedades: la ASCI (*The American Society for Clinical Investigation*), y la AAP (*Association of American Physicians*), cuyas reuniones anuales eran, –según los Premios Nobel J. Goldstein y M.S. Brown–, “una celebración de los descubrimientos logrados en el extenso panorama de la enfermedad”. Gradualmente, en los setenta la transición de aquella investigación “al viejo estilo, descriptiva y limitada en sus métodos” es transformada por el incesante flujo de nuevas ideas, de avances técnicos extraordinarios en las ciencias fundamentales desde la Bioquímica a la Inmunología, y por la incorporación de investigadores básicos a la investigación biomédica, así como por una progresiva concienciación de los Organismos Públicos e Instituciones Universitarias de la imperiosa

necesidad de una investigación biomédica de excelencia como garantía indispensable de una práctica clínica de calidad y una mejor asistencia a los pacientes. Naturalmente esto fue así en EE.UU., Gran Bretaña, y en algunos países europeos; España permaneció aún fuera de esta transición histórica. No obstante, en nuestro país un índice claro de ese cambio sucede en 1967 con la creación del Fondo de Descuento Complementario, germen del actual Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), como primer paso de una política nacional de investigación sostenida por fondos públicos. Algunas iniciativas privadas (Fundación March, Fundación Areces) se incorporarían a este despertar del interés por la investigación biomédica en ciertos sectores de nuestra sociedad. Más tarde, en los noventa, la creación del Instituto Carlos III añade otro elemento del progreso, –lento aún, pero seguro–, hacia la modernización de la Investigación biomédica en España. También en la década de los ochenta se introduce o se importa de EE.UU el concepto de evaluación de la producción científica, soporte teórico de una política más seria en la estimación del coste –beneficio en la inversión de recursos en la investigación biomédicas. Los antiguos “solitarios sin dirección ni control” de la investigación clínica perciben ya el incentivo y la angustia (familiares para el investigador en Ciencias Básicas) del aforismo “publica o perece”. Había nacido en España la década (los ochenta) del factor impacto y la “impactomanía”, cuyos indudables efectos roborizantes de nuestros investigadores se desequilibran ocasionalmente con el mal uso de sus puntos débiles, como ha analizado magistralmente Jordi Cami (*Medicina Clínica. Monográfico*, 1995).

**Las innovaciones metodológicas y su influencia en la Investigación Clínica.** Ciertas innovaciones metodológicas introducidas al comienzo de los años sesenta contribuyeron de modo decisivo a añadir más precisión y base científica. Una revolución metodológica de influencia capital (S. Berson y R. Yalow: 1960)

en el desarrollo de la investigación clínica tradicional fue la introducción del llamado Radioinmunoanálisis o RIA, originalmente aplicado a la determinación de insulina y otras hormonas circulantes en la sangre en concentraciones (picomolar, micromolar) indetectables por los precedentes métodos biológicos. Rápidamente el RIA se extendió en sus aplicaciones a muchos otros proteínas/péptidos o fármacos. El RIA transformó radicalmente ciertas áreas de la Medicina Clínica desde una concepción “iconográfica” a otra más rigurosamente objetiva, y científica. Las teorías sobre síntesis, secreción, y transporte de hormonas basadas en los datos provenientes de antiguos estudios experimentales en modelos animales fueron confirmados en unos casos, descartadas en muchos otros, y vistas con nuevas perspectivas en la mayoría. La fisiopatología de enfermedades conocidas como la Diabetes Mellitus, la Acromegalia, o los trastornos del crecimiento pudieron ser analizados y clasificados con mayor objetividad científica. El RIA de Insulina mostró la heterogeneidad de los niveles circulantes de esta hormona en la Diabetes Mellitus, permitiendo ampliar y renovar las clasificaciones convencionales de aquella: 1) Diabetes Mellitus Insulinopenica absoluta, (llamado hoy Tipo 1, o Insulindependiente), 2) Diabetes Mellitus con Insulinopenia relativa (Diabetes Mellitus Tipo 2, o no Insulindependiente), y 3) estados intermedios. El concepto de resistencia a la acción hormonal (e.g. Insulinoreistencia) sugerido por la demostrable coexistencia de niveles normales o elevados de insulina “en fase” de hiperglucemia en muchos individuos con Diabetes (Tipo 2) y extendido luego a otros estados de “insensibilidad” periférica a la acción de otras hormonas (GH, PTH) resultó ser uno de los más fructíferos en la explicación de la patogénesis de enfermedades endocrinas (Diabetes Mellitus, hipoparatiroidismos, ciertos tipos de enanismo).

Y asimismo, la incorporación de técnicas de aislamiento y purificación de membranas y de otros componentes de células

endocrinas y no endocrinas acopladas al método de radioanálisis competitivo proporcionó instrumentos desconocidos para trabajar “in vitro” con receptores purificados capaces de identificar e interactuar con sus ligandos específicos (Insulina, Glucagón, Hormona de crecimiento, y otros). Estos estudios iluminaron con minuciosidad desconocida hasta entonces las características cinéticas del “reconocimiento celular” de señales (hormonas, y otros ligandos) vehiculizadas por la sangre y filtradas a través de minúsculos poros (“gap”) en las uniones intercelulares en órganos como los islotes de Langerhans. La “visualización” a nivel celular de estas interacciones ligando-receptor por microscopía electrónica, e incluso las consecuencias morfológicas de aquellas fueron descritas exhaustivamente. Las barreras entre “glándulas” postuladas en la Endocrinología clásica cedieron a favor de una concepción de órganos multicelulares con especificación funcional estricta o diseñados para recibir, interpretar, y enviar señales (endocrino, metabólicas, neuro transmitidos) de manera integrada (neuroendocrinología) y destinadas a mantener la homeostasis global del organismo frente a la inmensa cantidad de “disturbios” posibles por agentes externos e internos.

### III. *La revolución de la Biotecnología Molecular y su impacto sobre la Investigación Clínica*

Sin embargo, la auténtica revolución sucede mediada la década de los ochenta. El advenimiento de la Biología Molecular supuso un revulsivo impresionante, conceptual y técnico, no sólo para la investigación básica sino también realmente histórico para la Investigación Biomédica.

La Biotecnología Molecular permitió escudriñar con impensable precisión y profundidad tanto en individuos o como en grupos de poblaciones las bases moleculares de enfermedades comunes,



multifactoriales o monogénicas, y estudiar las interacciones genes-factores ambientales con estrategias novedosas como las de la genética inversa y sus variantes (rastreo genómico total, análisis de genes candidatos). Como consecuencia, la Patología Molecular de enfermedades raras o de relativa baja prevalencia, pero de importante impacto clínico y de causa monogénica (p.e. Fibroquística de páncreas) han sido descritas en los más íntimos detalles. Estos progresos han permitido también preparar las bases futuras, en la mayoría de los casos reales ya (Ataxia telangiectasia), para una terapia (potencial) génica por restitución de genes ausentes o “reposición” de otros defectuosos. La elusiva patogénesis de muchas enfermedades crónicas no transmisibles de considerable morbilidad/mortalidad y potenciales costes sanitarios como la cardiopatía isquémica, la Diabetes Mellitus, o la obesidad se han hecho “más accesibles”, y los datos derivados de su investigación en individuos, familias, o poblaciones más susceptible de análisis e interpretación. Muchos otros ejemplos en el campo de la Neurociencia, la Inmunología, el mundo de los oncogenes, o de los virus harían interminables los argumentos del fantástico progreso científico derivado de “la era de la Biología/Patología Molecular”. De particular importancia son las enormes perspectivas abiertas en la predicción y prevención, tratamiento y cura de muchas enfermedades raras o comunes de órgano, o sistémicas. Esta nueva Medicina Molecular ha alterado también los conceptos tradicionales de la práctica clínica, las orientaciones de los objetivos y de la organización sanitaria, y desde luego transformado irreversiblemente los escenarios tradicionales del investigador y de la investigación clínica. En efecto, a mediados de los ochenta el viejo sueño del médico clínico distribuyendo su tiempo entre “pacientes y laboratorio” se evapora definitivamente. La necesidad de equipos multidisciplinarios se impone como indispensable. Como epifenómeno de este cambio se percibe en todo el mundo (y España no fue ya la excepción) una crisis de la investigación clínica tradicional afrontada por los

centros y por los investigadores de modo variable pero con dos patrones básicos de reacción: 1) La de los que abandonan la mentalidad investigadora y retornan a la práctica clínica como dedicación exclusiva, y 2) La de los que atraviesan “el Rubicon”, retirándose total o parcialmente del cuidado de los pacientes para elegir una inmersión exclusiva en la *Investigación Fundamental* más o menos conectada con problemas clínicos específicos. La ruptura propiciada por la elección excluyente de una u otra dirección haría más honda la crisis. Esta crisis queda reflejada dramáticamente incluso en países líderes de la investigación biomédica como EE.UU tal como describieron minuciosamente D.S. Goldstein y J. Brown en su célebre artículo “The Clinical Investigator: Bewitched, Bothered, and Bewildered-But Still Beloved”, donde los distinguidos Premios Nobel afirman: “Muchos investigadores (década de los ochenta) abandonaron, o –lo que fue peor– fueron afectados por lo que llamamos el Síndrome del Investigador Clínico paralizado” cuyo epónimo gráficamente describe al investigador improductivo aferrado a viejos modelos, **contra corriente** de los avances científicos. O como alertó Wynn-garden, el investigador clínico comenzó a ser una especie a extinguir. Esta situación de crisis aún persiste, si bien en las últimas décadas (y previsiblemente en el futuro) la figura del investigador clínico se redefine a través de su adecuada integración con los científicos básicos; en esta integración en equipos multidisciplinarios de investigación biomédica aquellos tendrán que acercarse a su vez a la realidad del quehacer clínico, y modos de actuar en la práctica clínica tal como lo expresa R.H. Gree en un bellissimo ensayo reciente en *Perspectives in Biology and Medicine*: “there is a need for basic scientists to be integrated with medical education, biomedical research, and clinical practice, and this need is greater now than it has been in many decades”.

**Protección del investigador clínico como “especie amenazada”. Nuevos escenarios: El modelo de las enfermedades cró-**

**nicas no transmisibles.** De lo anterior se deduce que para el investigador clínico como “especie amenazada” la protección es imperativa. Una vía es la búsqueda de nuevas avenidas de investigación en las que el clínico puede encontrar el eficaz acomodo de su formación específica en un ambiente pluridisciplinar con interacción de ciertas ciencias concretas como la Epidemiología y la Biología Molecular o la Genética. Como se dijo, la interfase llamada hoy Epidemiología Genética puede ser una de esas nuevas ventanas abiertas al investigador clínico que no quiere abandonar y desde luego renuncia al imposible cajalismo “del investigador solo o paralizado”. En este contexto, una situación paradigmática es la representada por enfermedades nuevas como el SIDA, la más devastadora epidemia de la historia de la humanidad, y en cuyo estudio se imbrican ineludiblemente clínicos, virólogos, inmunólogos, y epidemiólogos. Otros escenarios son los de las enfermedades crónicas no transmisibles como la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus, o la obesidad, cuyas prevalencias aisladas, –y sobre todo cuando se combinan (hecho frecuente) –, han venido ya a constituir los más peligrosos “asesinos” a menudo “silenciosos” por la alta morbimortalidad inherente a sus complicaciones Macro/microvasculares. La Diabetes Mellitus (p.e.) llamada Tipo 2 se ha convertido en el mayor factor de riesgo de Infarto de Miocardio y de mortalidad precoz en ambos sexos y de alta significación en la enfermedad isquémica (“ictus”) cerebrovascular. Enfermedades de causalidad multifactorial (poligénicas) predominan en los países más adaptados al estilo de vida creado por el creciente bienestar de la “modernización y la industrialización”. En ellos, desgraciadamente no para todos, abundan los alimentos de gran densidad energética y/o contenido calórico (grasas saturadas, azúcares solubles), los estímulos “incitadores” de la inactividad física (automóviles, TV, y otros), y la tentación del excesivo consumo del alcohol y de tabaco, factores éstos que insertan en los individuos una serie de hábitos culturales y sociales de carácter

sedentario que dan a los genes predisponentes de la obesidad y/o Diabetes Mellitus una oportunidad de expresarse y salir a la “escena clínica”. Son “genes ahorradores” de energía en épocas de carencia (guerra, hambrunas). Por tanto, la obesidad y la Diabetes Mellitus Tipo 2, y la subyacente insulino resistencia traduce el tributo que la “modernización” nos hace pagar por las ventajas genéticas (*thrifty genotype*) conferidas por esos genes “ahorradores”, oportunos sólo en tiempos de restricción de alimentos pero no en las épocas de abundancia. Un ejemplo contundente se observa espontáneamente en los Indios Pima muy homogéneos étnicamente, cuyas familias se distribuyen en Arizona y en el Norte de México. La obesidad visceral y ciertos componentes del síndrome de insulino-resistencia (Diabetes Tipo 2, Dislipidemia..) son extremadamente frecuentes en los Pimas de Arizona, que han adquirido hábitos occidentales de “vida norteamericana” (sedentarios, dietas ricas en grasas saturadas, alcohol) sin perder su “identidad genética”. En gran contraste, sus hermanos de México, aferrados a sus tradiciones de vida rural, parques en el comer, y físicamente muy activos apenas son afectados por aquellas enfermedades. Otro ejemplo espectacular ha sido relatado por el Profesor Michael Berger: “En Alemania se estudió la prevalencia de ambos tipos clásicos de Diabetes Mellitus (Tipo 1 o insulino-dependiente y Tipo 2 o no insulino-dependiente) asociada a obesidad en el período 1939-1945 de la II Guerra Mundial y se prosiguió hasta 1980. Los resultados fueron bien explícitos: la prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 o insulino-dependiente se mantuvo idéntica durante los duros años de la Guerra, mientras que la Diabetes Mellitus Tipo 2 en esa época de hambre desapareció o se diagnosticó rara vez. En los años sucesivos a la guerra y en paralelo con la recuperación socioeconómica de la República Federal Alemana hasta alcanzar sus actuales niveles de “afluencia y riqueza” la prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 y obesidad ascendió sin interrupción hasta ser uno de los más elevados de Europa”. La pareja Diabetes-Obesidad, llamada

por la increíble frecuencia de su coincidencia “Diabesidad”, comparte genes y ambiente propicio en nuestra civilización “del Nuevo Mundo” o de coca-colonización . Esta pareja representa la más grave epidemia de este final de siglo, pareja no inocente sino especialmente peligrosa por ser incitadora o primera causa de muerte en el mundo: la enfermedad (Aterosclerótica) cardiovascular. Múltiples genes, en su mayoría no identificados, colaboran en ese genoma de la Diabesidad. No todo es Naturaleza (*Nature*) sino también “cuidado” (nutrición) en el ser humano. Y así en el determinismo de la Obesidad-Insulinorresistencia –Síndrome plurimetabólico– se acumula cada día más sólida evidencia clínica/epidemiológica y experimental que sostiene la hipótesis de un fenotipo ahorrador (*thrifty phenotype*) detectable en aquellos “ambientes intrauterinos” poco acogedores por no asegurar una apropiada nutrición fetal durante la gestación. Numerosos datos clínicos y epidemiológicos muestran que aquellos que padecían “este estado de malnutrición fetal” tienden a padecer las consecuencias del Síndrome metabólico con Insulino Resistencia.

Sin duda es ésta un área de investigación genética y ambiental de enorme trascendencia abierta a la moderna investigación biomédica. La búsqueda de genes candidatos y mapeo genómico con modernas técnicas de fluorescencia, y la reciente combinación de técnicas de genética molecular y de microinformática (“biochips”) ofrecen posibilidades únicas para “mirar la expresión simultánea de múltiples genes”. Pero el inmenso esfuerzo investigador realizado en los últimos cinco años no ha proporcionado aún un mapa completo e interpretable en términos de su relevancia funcional o patogénica (fase postgenómica) de esas enfermedades, ni tampoco de los entresijos de la interacción de aquellos con los factores ambientales: calidad de la dieta– grado/ tipo de actividad física, y otros. Algunos de estos genes ha merecido una atención especial como en el caso de aquellos implica-

dos en “el ahorro o disipación de la energía” (termogénesis), que codifican proteínas de la familia UCP (*uncoupling proteins*: UCP1, UCP2, UCP3), o de receptores ( 2, ( 3 ) situados en mayor número en la grasa visceral, intraabdominal, y que responden a agentes lipomobilizantes e influyen también en la termogénesis. Estudios en Europa incluyendo los nuestros en España, y en otros grupos étnicos (Finlandeses, Asiáticos, Pima) han revelado mutaciones puntuales en dominios moleculares del gen del receptor Beta 3 adrenérgico (Arg64Trpt) de prevalencia variable que si bien no son la “causa” de obesidad visceral y su epifenómeno de insulino resistencia, sí pueden “marcar” la tendencia a ganar peso en individuos predispuestos.

#### IV. Otros Modelos Nuevos de investigación clínica: La Epidemiología Genética y los estudios en Poblaciones emigrantes. La Diabetes Mellitus Tipo 1 como Paradigma

El estudio de la Diabetes Tipo 1 ofrece una oportunidad excepcional para la investigación multidisciplinaria: clínica, epidemiología, inmunología, y genética molecular. Este tipo de Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica de naturaleza autoinmune, multifactorial, y heterogénea clínicamente pero homogénea en su base lesional; la destrucción selectiva de la célula beta del páncreas endocrino es una “autodestrucción gradual” que dura meses o años con un largo período de “silencio clínico” (Prediabetes) que puede (aunque no necesariamente) provocar la desaparición total de la masa celular beta y conducir a la fase clínica con expresión sintomática (aguda o no) de la carencia de insulina endógena. Numerosos estudios, entre los que se incluyen los de nuestro grupo en los últimos diez años, indican que la Diabetes Mellitus Tipo 1 es a la postre el resultado de la interacción entre genes y factores ambientales entre los que están bajo “justificada sospecha” la infección por ciertos virus (tipo Coxackie

B, encefalomiocarditis, y otros) y la exposición a ciertos nutrientes sea durante la lactancia (proteínas de la leche de vaca), sea en la vida adulta (nitrosaminas en pescados, otros aditivos). El “genoma” de la Diabetes Mellitus Tipo 1 es extremadamente complejo. El 45% o algo más de la susceptibilidad (o protección) a padecer este tipo de Diabetes Mellitus está asociada a genes físicamente localizados en la región del cromosoma 6 en la que se asienta el complejo sistema (multigénico) mayor de Histo-compatibilidad o HLA. Nuevos genes fuera de esta localización (No HLA) se descubren cada vez con mayor precisión, entre ellos el que codifica para el receptor de insulina que aporta un 10% a la herencia de Diabetes Mellitus Tipo 1. En menor grado se numeran otros de los denominados genes IDDM (HLA el primero) que suman más de 17 en la actualidad. Una vez más, la incorporación de técnicas basadas en amplificación de regiones apropiadas de DNA genómico por la reacción de polimerasa en cadena seguida de tipado molecular con sondas “moleculares” adecuadas ha permitido analizar con detalle los alelos de susceptibilidad/protección en los subsistemas génicos HLA de los loci DR y DQ. Son de especial interés aquellos alelos claves en la codificación de detalles topográficos críticos para la función primordial de la molécula HLA, es decir la presentación del antígeno ya procesado intracelularmente por el macrófago a las células inmunocompetentes (“linfocitos *Thelper*”), para su reconocimiento y eliminación en el proceso normal de esta fase de la respuesta inmunológica. Numerosos datos experimentales han demostrado que un cambio mínimo (p.e.) del amino ácido aspártico en posición 57 presente en la cadena Beta de la molécula DQ HLA por otro (Alanina, Glicina) basta para alterar el “proceso de reconocimiento”, de tal modo que en la interacción-macrófago-linfocitos T se confunda lo “propio” (p.e. un péptido componente de un tejido como la célula beta) con lo “extraño” concluyendo la subsiguiente cadena de eventos (reclutamiento de otras células T, producción de citoquinas....) en “cito-suicidio”, o en nuestro caso

en la destrucción de la célula Beta. Trucco y cols. en EE.UU, los trabajos de J. Todd y cols. en EE.UU y Gran Bretaña, y de otros en Europa (incluido nuestro grupo) han dado soporte parcial a la importancia de ciertos alelos codificantes de la cadena beta de la molécula DQ HLA en la susceptibilidad (DQB10302, DQB10501), sobre todo si aparecen en haplotipos DR3 o DR4 particulares (p.e. DRB0405), o de protección (DQB0602). Más recientemente, Kahlil y otros, y nuestro propio grupo han subrayado que la identificación de otros “detalles moleculares”, como p.e. la presencia o ausencia del residuo Arginina en la posición 52 de la molécula DQA, permite calcular con mayor precisión el riesgo conferido por la combinación de heterodímeros (- ( en la molécula DQ cuando ambos genotipos, no-Asp 57 y Arg52 positivo, se asocian. Otros autores además han descrito el valor de otros cambios moleculares, particularmente en ciertas “áreas o bolsas” de encaje de los antígenos procesados para su presentación en el proceso de la respuesta inmune. Si trascendentes han sido estos hallazgos para acercarnos a una descripción preliminar del genoma Diabetes Mellitus Tipo 1 en su dominio asociado a HLA, no menores son las consecuencias que su descubrimiento entraña para la investigación clínica particularmente en la medicina predictiva a nivel individual en sujetos no diabéticos procedentes de familias de “alto riesgo” (dos o más sujetos afectados en una o más de ellas). Así, el uso combinado de la investigación de alelos HLADR/DQ de riesgo y protección como marcadores genéticos con otros indicadores inmunológicos (autoanticuerpos Antiislotes, Antiglutámico decarboxilasa...) y fisiopatológicos (fase precoz de secreción de insulina) es una de las estrategias más potentes accesibles hoy para el diseño y desarrollo de programas de detección precoz de la enfermedad y de ensayos clínicos controlados de intervención pre-clínica (pre-diabetes) o en fases iniciales de enfermedad clínica. Numerosos estudios de intervención multicéntricos en EE.UU. y en Europa (el llamado ENDIT, en el que interviene nuestro grupo) están basa-

dos en esa triada predictiva. Asimismo, la disponibilidad de estos marcadores genéticos sitúa a la investigación clínica de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en la interfase Epidemiología-Génética Molecular. Como ejemplo típico de esta aproximación es posible trasponer los límites de la Epidemiología descriptiva convencional de la Diabetes Mellitus Tipo 1 a un nivel complementario más informativo llamado ya Epidemiología Molecular. De este modo, los métodos tradicionales para estimar la incidencia de la DM Tipo 1 en poblaciones de distinto componente étnico-cultural se añade la aplicación de los “marcadores genéticos”, del análisis de los alelos críticos HLADR y DQ, y de la indagación de factores ambientales cuya exposición puede precipitar en las poblaciones genéticamente “marcadas” una incidencia de este tipo de Diabetes. En este sentido, adquiere un interés extraordinario el análisis comparativo de la incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 en poblaciones emigradas desde una localización geográfica bien definida a otra, generalmente transcontinental o transoceánica. Estos estudios en poblaciones emigrantes que comparten un patrimonio genético común con su grupo “tronco” residente aún en el lugar original ofrecen unas enormes posibilidades, (también notorias limitaciones) para el estudio de enfermedades de causalidad multifactorial como la Diabetes Mellitus Tipo 1. Este modelo singular de investigación clínico-epidemiológico ha sido realizado por nuestro grupo en una larga cooperación Hispano-Latinoamericana con el grupo de J. Dorman/R Laporte en Pittsburgh, EE.UU., y numerosos colegas en Sudamérica. Este programa ha constituido el llamado “Estudio Epidemiológico Molecular de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en países con herencia hispánica, o “Spanish heritage Study Group”. En síntesis, según la hipótesis de nuestro trabajo acorde con los principios de estudios en poblaciones emigrantes, se pretendió estudiar y comparar con métodos de registro de incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 en población de edad inferior a 15 años, los resultados obtenidos en España (supuesto “genoma” hispánico originario),

en Argentina, Chile y Perú, cuyas poblaciones contienen genes “caucasoides hispanos” en proporción inversa a la mezcla que los grupos emigrantes originales realizaron con poblaciones mestizas o indígenas. Este modelo de “herencia hispánica” es particularmente ventajoso, pues la emigración española, a diferencia de otras, es en gran parte un auténtico “transplante de genes” por la mezcla extensa y continuada de aquellos emigrantes españoles con las poblaciones indígenas prácticamente ininterrumpida desde su origen en los años posteriores al descubrimiento y colonización de México, Centro y la Sudamérica de habla española. Nuestra colonización fue no una mera aposición de poblaciones sino un injerto variado y extenso entre grupos étnicos (caucasoides/aborígenes) muy diversos, insertos en variadísimos ambientes geofísicos, hábitos sociales y culturales. Estos factores han creado las condiciones ideales para analizar las interacciones genéticas ambientales en cualquier enfermedad crónica no transmisible (p.e. Diabetes Mellitus Tipo 1). Para este propósito se procedió simultáneamente en España, Argentina, y Chile al análisis de incidencia (número de casos nuevos/año) de Diabetes Mellitus Tipo 1 en cohortes representativas extraídos de la población general de cada país de individuos diabéticos Tipo 1 diagnosticados entre 0-15 años de edad e identificados en cada registro. Simultáneamente se estudió la distribución de los alelos de protección y susceptibilidad HLADR/DQB1 y DQA1 referidos antes. Esta larga investigación transoceánica reveló datos de extraordinario interés que pueden resumirse en este hallazgo fundamental: “La incidencia de la Diabetes Mellitus Tipo 1 fue muy variable, siendo las diferencias más dramáticas observadas en nuestro estudio las de Chile y Perú con España”. En estos países con gran predominio de población mestiza la Diabetes Mellitus Tipo 1 es “casi desconocida” a pesar de que sus “genes diabetógenos” resultaron ser idénticos a los de la población española, cuya incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 (1/100,000/año) es diez veces o más superior a la de aquellos países sudamericanos. Igualmente inte-

resante fue demostrar que en Argentina, cuya población es en un 99% de origen Europeo, la incidencia de Diabetes Mellitus Tipo 1 no es muy distinta (8/100,000/año) a la observada en España, lo que indica nítidamente que la “mezcla racial es un factor clave para determinar que incluso genes idénticos sean menos efectivos en la génesis de esta enfermedad”. Alternativamente, estos hallazgos sugieren el impacto potencial de otros genes no HLA en poblaciones mestizas de Perú o Chile o también de México, cuyo campo de investigación está ya abierto a través del análisis de determinados genes de la respuesta inmune con especial significación en ésta y otras enfermedades autoinmunes. Uno de estos fascinantes genes es el llamado CTLA-4, codificador de proteínas reguladores negativos de la respuesta inmune mediada por células T, e involucradas también en la apoptosis o muerte celular programada. Nuestro grupo, en colaboración con J. Todd en Gran Bretaña, y P. Pozzilli en Italia ha mostrado en familias de casos múltiples de Diabetes Mellitus Tipo 1 que determinados fenotipos de la secuencia líder del primer exón de este gen vienen definidos por una determinada mutación que se segrega en arboles genealógicos de casos múltiples de Diabetes Mellitus Tipo 1 en familias de España e Italia pero no en otras de origen anglosajón. Por tanto, este gen CTLA-4 es seguramente de origen mediterráneo y verosíblemente ha sido transportado por poblaciones emigrantes (españolas e italianas) a Latinoamérica y a EE.UU. Las interacciones de éste y otros genes con los del sistema HLA presentes según el grado de mezcla con otros genes aborígenes como los de Amerindios de Perú, Mapuche de Chile, y otros genes indígenas en México u otros países de herencia hispánica pueden junto a otras colisiones epigenéticas contribuir a las diferencias observadas en tan variable impacto (incidencia, también prevalencia) de esta enfermedad en Europa y Latino América. Pero los genes no lo son todo. Las circunstancias geofísicas, de estilo de vida y de cualidad/composición de la dieta difieren radicalmente entre España y la mayoría de los países hispano-americanos. Por

tanto, la influencia de estos factores ambientales sobre la predisposición genética descrita es asimismo crucial para explicar aquellas citadas diferencias. Algunos datos de antiguos colaboradores nuestros ahora en Chile, sugieren que la exposición postnatal precoz del recién nacido a las proteínas de la leche de vaca (p.e. Caseína) puede actuar como “disparador” del proceso autodestructivo de la célula beta en los portadores de genotipos DQ de alto riesgo. Obviamente, éste y otros estudios de Epidemiología Molecular en otras poblaciones (emigrantes Sardos hacia Italia; continental Rusos hacia países Bálticos) se consideran hoy instrumentos indispensables no sólo para arrojar luz sobre la etiopatogenia de esta enfermedad y establecer la importancia relativa de genes y factores ambientales; en la etapa postgenómica los resultados de este tipo de investigación biomédica aplicada sería de inestimable ayuda para entender la funcionalidad de estos genes (HLA, no HLA) y las complejas interacciones epigenéticas.

#### *Reflexiones finales*

En este recorrido personal de casi cuarenta años de dedicación como clínico, docente e investigador en el ámbito universitario académico hemos visto cómo muchos sueños se desvanecieron, pero como compensación hemos tenido el privilegio de asistir a la fantástica transición de una Medicina Clínica descriptiva, casi intuitiva, a otra en la que las decisiones para resolver (diagnóstico y tratamiento) los problemas de la enfermedad y de los pacientes se establecen sobre hechos sólidamente sostenidos por la fuerza de estudios clínicos/epidemiológicos/terapéuticos. Es la era de la Medicina Basada en la evidencia, que no desplaza ni substituye a los eternos ingredientes de la buena práctica clínica. La correcta recogida e interpretación de la historia clínica, las habilidades específicas de la exploración física, y el pensamien-

to lógico en la integración de todos los datos (clínicos, analíticos, radiológicos u otros) para elaborar un correcto diagnóstico y tratamiento serán eternos. Hemos contemplado evolución y revolución en la teoría y práctica de la Medicina. La figura omnisciente/omnipresente del internista clásico ha evolucionado acorde a la multiplicación de conocimientos y técnicas que han hecho progresar la práctica de la Medicina Clínica a niveles de sofisticación impensables hace solo unos años y preparan la que se llama ya Medicina Virtual. Sin embargo, como ha razonado admirablemente el Profesor Rozman, la evolución de la figura del internista general no significa su desaparición, que sería fatal para el necesario mantenimiento de una Medicina Global de la persona enferma. Entre otros destinos del internista general se imponen los de Consultor y –cada vez más– de Médico Generalista de Atención Primaria, dos figuras que son piezas clave de cualquier sistema sanitario y “guardianes” de una atención integral completa del sujeto enfermo. Incluso en nuestra era de Medicina Molecular es deseable la integración de los clínicos de estas características en equipos multidisciplinares con la participación de investigadores básicos para unir recursos y esfuerzos con el único objeto de “luchar contra la enfermedad”, prevenirla y mejorar la salud de la población. La universidad y la sociedad entera tienen la responsabilidad de que esa actual concepción de la investigación biomédica sea realidad en nuestro país. También hemos visto que el viejo *desideratum* de que un solo individuo (o un grupo reducido de ellos) entrenado/s primordialmente como clínico/s realice/n con igual eficacia y dedicación investigación y asistencia es casi imposible. Esta preocupación alcanza incluso a EE.UU., líder en investigación biomédica, y donde según Goldstein y Brown “El sostenido descenso del número de clínicos involucrados en la investigación biomédica es preocupante”, hecho éste atribuible a las demandas asistenciales crecientes que hacen escaso el tiempo a compartir entre hospital y banco del laboratorio. Pero también otros factores (tanto en EE.UU. como

en España) tales como el escaso reconocimiento social del clínico “académico”, las dificultades en obtener financiación por la limitada disponibilidad de recursos, y las prioridades concedidas a la Investigación Básica agravan el problema. Estas últimas consideraciones son especialmente ciertas en España, donde además la universidad ha perdido o ha sido despojada hace años por mor de equivocadas Reformas Educativas y Sanitarias de su real Autonomía, de su autoridad y riqueza de recursos para liderar la formación docente e investigadora de sus graduados en las Facultades de Medicina. La desaparición de los Hospitales Clínicos Universitarios, instituciones creadoras de la mejor Medicina de nuestro país ha sido otra novedad nada grata para quienes creemos en la Universidad como máximo exponente de la búsqueda de la excelencia investigadora, docente, clínica, y humana; situación ésta que con lucidez y firmeza ha denunciado no ha mucho el Profesor Peinado, de esta misma Universidad de Granada. Sin embargo hay vías para la renovación y la esperanza también en nuestro país.

Es cierto que el clínico científico de los viejos tiempos es una especie casi extinta que ha cedido el paso a los “cartógrafos del genoma, a los clonadores de genes y a los biólogos del desarrollo”, declara enfáticamente J.I. Bell en un espectacular artículo publicado en mayo de 1999 en la prestigiosa revista *Nature Medicine*. Probablemente existe una dramatización excesiva en dicha afirmación. El propio Bell reconoce inequívocamente la necesidad de recuperar un nuevo tipo de investigador clínico “capaz de transferir la investigación básica al lecho del paciente y de comprender la enfermedad traducible en generar estudios a nivel molecular en órganos en animales y en el hombre”. “La investigación clínica tiene”, –prosigue Bell–, “enorme potencial y excitantes perspectivas, siendo las más exitosas aquellas que se trasladan entre paciente y laboratorio tales como la epidemiología genética o la evaluación de estudios de prevención basados en el

análisis de fenotipos definidos a nivel molecular mediante marcadores genéticos que permiten detectar la actividad y progreso de una enfermedad determinada. En nuestro país las inversiones públicas en investigación (0.9% PIB) distan de alcanzar un nivel europeo medio, pero son evidentes los incrementos en financiación y distribución de recursos en los últimos quince años. En efecto, la creación de unidades de investigación en Hospitales de la Seguridad Social, los convenios de colaboración entre el CSIC y ciertas instituciones hospitalarias, o la creación reciente de programas de incorporación a las unidades antes citadas (Programas FIS Instituto Carlos III) contribuyen a abrir una puerta a un horizonte más esperanzador para la investigación biomédica aplicada en nuestro país. Gran expectación ha creado la esperada publicación de los planes de la Presidencia del Gobierno sobre prioridades, recursos, formación, y status de los futuros investigadores en Ciencias Básicas, Biotecnología, y Ciencias de la Salud. Quizás haya llegado el momento de crear en las universidades grados similares a los de MD/PhD americanos así como puestos estables de investigadores clínicos en los hospitales, capaces de tender un puente con otras instituciones como el CSIC y la industria farmacéutica que aseguren una mayor y mejor eficacia en la investigación multidisciplinar, biomédica. Si pronto llegara ese día se podría exclamar con Bell: ¡La investigación clínica ha muerto, viva la investigación clínica!

Llegado aquí el punto final de mi discurso quisiera reiterarles Excmo. Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Granada Profesor D. Lorenzo Morillas, Excmo. Sr. Decano de la Facultad de Medicina, Profesores y Académicos de esta Universidad, mi inmensa gratitud por el grado *Honoris Causa* que se me confiere por esta Institución esencial en la vida científica y académica de España. También con esta distinción se ahondan más aún mis raíces en esta ciudad de Granada de la que ¡ya en el siglo XIV, el

poeta Ibn Djozay dijera “es una ciudad tan célebre (que) no tiene necesidad de que se insista largo tiempo sobre su elogio”.

Si se me permite usar una expresión muy cara al ilustre granadino D. Antonio Gallego Burin podría decir que tras este momento único mi vida personal y académica se ha “granadinizado” más.

Muchas gracias.





Biblioteca Universitaria de Granada



01031589