

# LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓ EN EL FUTUR

Josep M. Dexeus i Trias de Bes

En els últims 30 anys la fecundació assistida i especialment la fecundació *in vitro* han comportat una veritable revolució en la cura de l'esterilitat, la freqüència de la qual està creixent de forma que avui ja afecta un 15 % de parelles.

De cara al futur, és difícil preveure si aquest percentatge augmentarà, perquè no podem atribuir el fet amb seguretat a cap de les causes assenyalades com a causants d'aquest fenomen. S'invoca el retard en la concepció del primer fill i les malalties de transmissió sexual, la disminució en el nombre d'espermatozoides, el tabac, la contaminació ambiental, l'estrès i els efectes secundaris d'alguns mètodes anticonceptius. El primer dels factors senyalats és el que es pot objectivar i el més operant, ja que en les dones de menys de 25 anys només un 6 % tenen dificultats per quedar embarassades, en tant que en les de 36 o 40 anys el percentatge és d'un 43 %. Aquest fet motivarà les afectades a consultar més aviat.

En el diagnòstic de l'esterilitat, la laparoscòpia es convertirà en un mètode bàsic i, en el tractament, els estudis del líquid endomètric milloraran els resultats de la implantació embrionària i, en el camp contrari, seran útils per a la consecució de nous mètodes anticonceptius. Les gonadotropines recombinants que s'obtenen amb tècniques genètiques assoliran una activitat biològica més eficient en l'estímul fol·licular que les d'origen urinari que avui utilitzem.

Al llarg del segle XXI milloraran les possibilitats de la reproducció assistida. Gràcies a això, disminuirà en un 5% el nombre de parelles que no aconsegueixen resoldre la seva esterilitat, especialment en els casos de déficit seminal, amb la generalització de tecnologies que avui són portades a terme per centres altament tecnificats. Em refereixo a la microinjecció d'espermatozoides dipositats a l'interior dels oòcits o a la dissecció de les seves cobertes amb la captura òptica dels espermatozoides per a dirigir-los envers al forat preparat.

També es generalitzarà la congelació d'embrions de 4 a 8 cèl·lules en els casos en què, amb l'estimulació hormonal, s'obtenen gran nombre d'oòcits i en resulten fecundats més de tres, que són la xifra màxima que es pot transferir. Els sobrants són congelats i seran implantats si no s'aconsegueix la gestació a la primera transferència. Malauradament, molts pares d'embrions sobrants no els reclamen ni els cedeixen perquè siguin transferits a parelles estèrils sense possibilitat de solució amb fecundació assistida, amb la qual cosa hi ha milers d'embrions congelats als centres de reproducció assistida, si bé només una petita proporció dels quals estan abandonats.

Ja s'inicia la congelació d'oòcits de dones, que es fan madurar al laboratori, establint bancs, per a descongelar-los i fecundar-los amb el semen del marit d'una dona amb incapacitat ovàrica. En aquest cas, si la gestació va endavant, hi ha un pare biològic i social i una mare portadora del fill d'una altra dona. En el cas de les mares de lloguer, es produeix la mateixa divergència biològica i social, i s'afegeix que el futur infant és portat per un ventre aliè i que, generalment, s'ha prestat a canvi d'un alt pagament.

El fet de disposar d'embrions al laboratori obre les possibilitats de manipular-los i, àdhuc, de modificar-los, fet amb el qual entrem en el nou camp de la terapèutica genètica. El primer pas és el diagnòstic preimplantacional, mitjançant tècniques de micromanipulació de blastòmers, procedent d'una parella amb alt risc genètic. Quan es tracta de portadors d'una malaltia lligada al sexe, és factible determinar si una cèl·lula o blastòmer és portadora de cromosoma X o Y, però quan el problema es planteja en malalties no lligades al sexe, és molt més difícil perquè es precisen estudis citogenètics o de PCR (tècnica de diagnòstic molecular basada en la reacció en cadena de la polimerasa) per a estudiar un gen concret.

La separació d'espermatozoides segons el sexe ja es pot aconseguir mitjançant la citometria de flux, que assenyalava el major contingut de ADN en els espermatozoides amb cromosoma X que en els portadors del cromosoma Y, i amb una efectivitat del 80 al 90%. En un curt període, la tècnica estarà a l'abast de tothom i les lleis que prohibeixen la selecció de sexe per causes no mèdiques seran anul·lades.

Les possibilitats de partició d'embrions o la clonació d'individus, basada en la capacitat pluripotencial de les cèl·lules embrionàries, consisteix en injectar el missatge genètic d'una cèl·lula diferenciada en un oòcit al qual s'ha extret el nucli, i s'ha de limitar a l'àmbit veterinari, no sols per raons ètiques sinó perquè els animals clonats envelleixen prematurament i poden presentar anomalies congènites amb major freqüència. La llei autoritza l'estudi dels embrions defectuosos, fet que ajuda al progrés de la medicina, dita del genoma, que avui està en fase experimental, però en la qual la poderosa indústria farmacèutica aboca recursos molt costosos amb la seguretat que, en un termini no llunyà, la tecnologia ens portarà a una medicina preventiva i curativa individualitzada perquè es basarà en el coneixement del codi genètic, d'acord amb el qual seran requalificades les malalties. Identificats els gens anormals, es podran inactivar amb molècules o

mitjançant mètodes transgènics, o sigui, la transferència de material genètic d'una cèl·lula a una altra o amb la incorporació de retrovirus portadors d'una vacuna genètica guaridora de la malaltia.

Des del 1970 es treballa en el coneixement del ADN i el 1986 començà l'estudi del genoma humà, que està progressant en la seqüència dels tres mil milions de parells de bases. F. Abel assenyala que la biologia molecular i la informàtica fan possible aquest projecte, que l'actual coneixement de les malalties d'origen gènic s'ampliarà, i tota la medicina es beneficiarà del complet coneixement del genoma humà. Daniel Cohen, del Centre d'Estudis de Polimorfisme Humà de París, centre que ha publicat el primer mapa d'un genoma humà, és a dir de la totalitat del ADN, considera que l'any 2010 s'hauran tractat amb èxit la majoria de les malalties monogèniques. El gran repte de la teràpia gènica són les malalties multigèniques, com les malalties immunològiques, cardiovasculars, oncològiques o diverses neuropsicopaties, en les quals intervenen diversos gens. Es creu que en el decurs de 50 anys més la majoria de malalties més comunes hauran estat vençudes per la teràpia gènica.

Tot aquest avenir té una vessant ètica, ja que la informació genètica d'un individu ha de ser protegida. També cal tenir en compte que, si la terapèutica genètica actua sobre cèl·lules somàtiques, el seu efecte morirà amb l'individu. Però en la terapèutica genètica germinal, la qual té relació directa amb el futur de la reproducció humana, perquè actua sobre un oòcit i un espermatozoide o, embrions primerencs, la informació es transmetrà a futures generacions. Aquesta possibilitat és llunyana perquè la correcció de defectes genètics en un blastòmer d'un embrió de 4 a 8 cèl·lules, que actualment sols s'aplica en veterinària i amb un èxit de l'1 %.

Aquestes possibilitats provoquen merescudes reserves a la societat quan es pensa en la seva desviació envers finalitats no mèdiques com, per exemple, canviar el color de la pell o augmentar l'alçada, o recarregar els neurotransmissors per a millorar el poder mental. Però la possibilitat més inquietant seria una aplicació per a millorar la raça humana. Caldrà un consens mundial per a regular aquesta espècie de bomba atòmica de la medicina i pensar que en el benefici que es pot obtenir en l'1 % de noutats que presenten defectes genètics.

#### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Abel F. El Diàleg Bioètic. Albirant el tercer mil·lenni. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (9.5.1999).
- Balash J. Inducció de la ovulació: hormones recombinants. Progr Obstet Ginecol 1999; 42: (Supl. 1).
- Barri PN. Límits de la manipulació genètica. Quinzè Congrès de Metges i Biòlegs de la Llengua Catalana, 1998. Llibre d'Actes: 105-121.
- Egozcue J. La cel·lula genètica de l'espermatozoide humà. Memòria d'ingrés a la Reial Acadèmia de Ciències y Arts de Barcelona, 1999.
- Humeau C, Arnal F. Les médecins de procréation. París: Ed. Odile Jacob. 1994.
- Simon C. Ponència al XXV Congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Zaragoza, junio 1999.
- Testart J. From Natural to Assisted Procreation. Progr Obstet Ginecol 1999; 42 (Supl. 1).

#### LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓ EN EL FUTUR

La fecundació assistida, i especialment la fecundació *in vitro*, ha comportat una veritable revolució en el tractament de l'esterilitat, problema que avui ja afecta el 15 % de les parelles. La laparoscòpia es convertirà en un mètode bàsic per al diagnòstic de l'esterilitat i en el segle XXI milloraran les possibilitats de la reproducció assistida. Es generalitzaran unes tècniques que avui es fan només en centres altament tecnificats, com la microinjecció d'espermatozoides en l'interior dels oòcits o la dissecció de les seves cobertes amb la captura òptica dels espermatozoides per a dirigir-los cap a l'obertura preparada. Es generalitzarà la congelació d'embrions i la congelació d'oòcits. Es desenvoluparà el diagnòstic preimplantatori, per mitjà de tècniques de micromanipulació de blastòmers. La separació d'espermatozoides segons el sexe ja es pot aconseguir mitjançant la citometria de flux. Cal assenyalar que la llei autoritza l'estudi dels embrions defectuosos; en el futur, els gens anormals es podran inactivar amb molècules o per mitjà de mètodes transgènics. Es preveu que l'any 2010 s'hauran tractat amb èxit la majoria de les malalties monogèniques; el gran repte de la teràpia gènica seran les malalties multigèniques, com les immunològiques, les cardiovasculars, les neoplàstiques o les neuropsiquiàtriques. Tot això s'haurà d'emmarcar en un debat ètic, que impedeixi la desviació d'aquestes tècniques cap a finalitats no mèdiques, com seria una hipotètica "millora" de la raça humana.

#### LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN EN EL FUTURO

La fecundación asistida y, especialmente la fecundación *in vitro*, ha supuesto una verdadera revolución en el tratamiento de la esterilidad, problema que hoy ya afecta al 15 % de las parejas. La laparoscopia se convertirá en un método básico para el diagnóstico de la esterilidad y a lo largo del siglo XXI mejorarán las posibilidades de la reproducción asistida. Se generalizarán unas técnicas que hoy se realizan sólo en centros altamente tecnificados, como la microinyección de espermatozoides en el interior de los oocitos o la disección de sus cubiertas con la captura óptica de los espermatozoides para dirigirlos hacia la apertura preparada. Se generalizará la congelación de embriones y la congelación de oocitos. Se desarrollará el diagnóstico preimplantacional, mediante técnicas de micromanipulación de blastómeros. La separación de espermatozoides según el sexo ya se puede conseguir mediante la citometría de flujo. Cabe señalar que la ley autoriza el estudio de los embriones defectuosos; en el futuro, los genes anormales se podrán inactivar con moléculas o mediante métodos transgénicos. Se prevé

que en el año 2010 se habrán tratado con éxito la mayoría de las enfermedades monogénicas; el gran reto de la terapia génica serán las enfermedades multigénicas, como las inmunológicas, las cardiovasculares, las neoplásicas o las neuropsiquiátricas. Todo ello tendrá que enmarcarse en un debate ético, que impida la desviación de estas técnicas hacia finalidades no médicas, como sería una hipotética "mejora" de la raza humana.

#### REPRODUCTIVE MEDICINE IN THE FUTURE

Assisted reproduction and, particularly in vitro fertilization, has brought about a genuine revolution in the treatment of sterility, a problem that today affects 15% of couples. Laparoscopy will become the basis for diagnosing sterility and in the course of the twenty-first century the possibilities of assisted reproduction will improve. Techniques that will be generally available in

the future are performed today only at high-tech centers: microinjection of spermatozoids into oocytes or the dissection of oocyte membranes and optical capture of spermatozoids so as to direct them to the prepared opening. Embryos and oocytes will be frozen at many centers. Preimplantation diagnosis will be performed by way of micromanipulation of blastomeres. Spermatozoids can already be separated by sex by way of flow cytometry. The law now authorizes the study of defective embryos and in the future it will be possible to inactivate abnormal genes with molecules or by transgenic methods. Scientists foresee being able to treat most monogenetic diseases by the year 2010; the great challenge for gene therapy will then be polygenic disorders, such as immunological, cardiovascular, neoplastic and neuropsychiatric diseases. These developments are framed by an ethical debate that prevents their being channelled toward non-medical ends, such as a theoretical "improvement" of the human race.

