

En portada

Biomedicina

Se creía que las neuronas del cerebro adulto no se dividían, y no es cierto; se asumía que la úlcera gástrica era una enfermedad psicosomática y dietética, y resultó que estaba originada por una bacteria; se pensaba que el trasplante de cara era inviable, y ya se han hecho varios. Algunos de los grandes dogmas de la biomedicina y otras muchas ideas menores han resultado ser falsas. Las células madre y la regeneración celular, los avances genéticos y otros hallazgos están obligando a regenerar muchas ideas.

Las verdades también se regeneran

GONZALO CASINO

La ciencia es una actividad antidogmática. Pero tiene sus dogmas o principios aceptados por la comunidad científica que iluminan toda una disciplina durante un tiempo. Luego, estas ideas empiezan a hacer aguas y son sustituidas por otras. A diferencia de la religión, la ciencia es antidogmática porque sus verdades son siempre provisionales. Antes o después llega algún científico que tumba el dogma vigente y lo único que puede hacer la competencia es lamentarse, como hizo el biólogo británico Thomas Henry Huxley cuando conoció la teoría de la evolución de Darwin: "¿Por qué no se me ocurrió a mí?" Así progresa la ciencia.

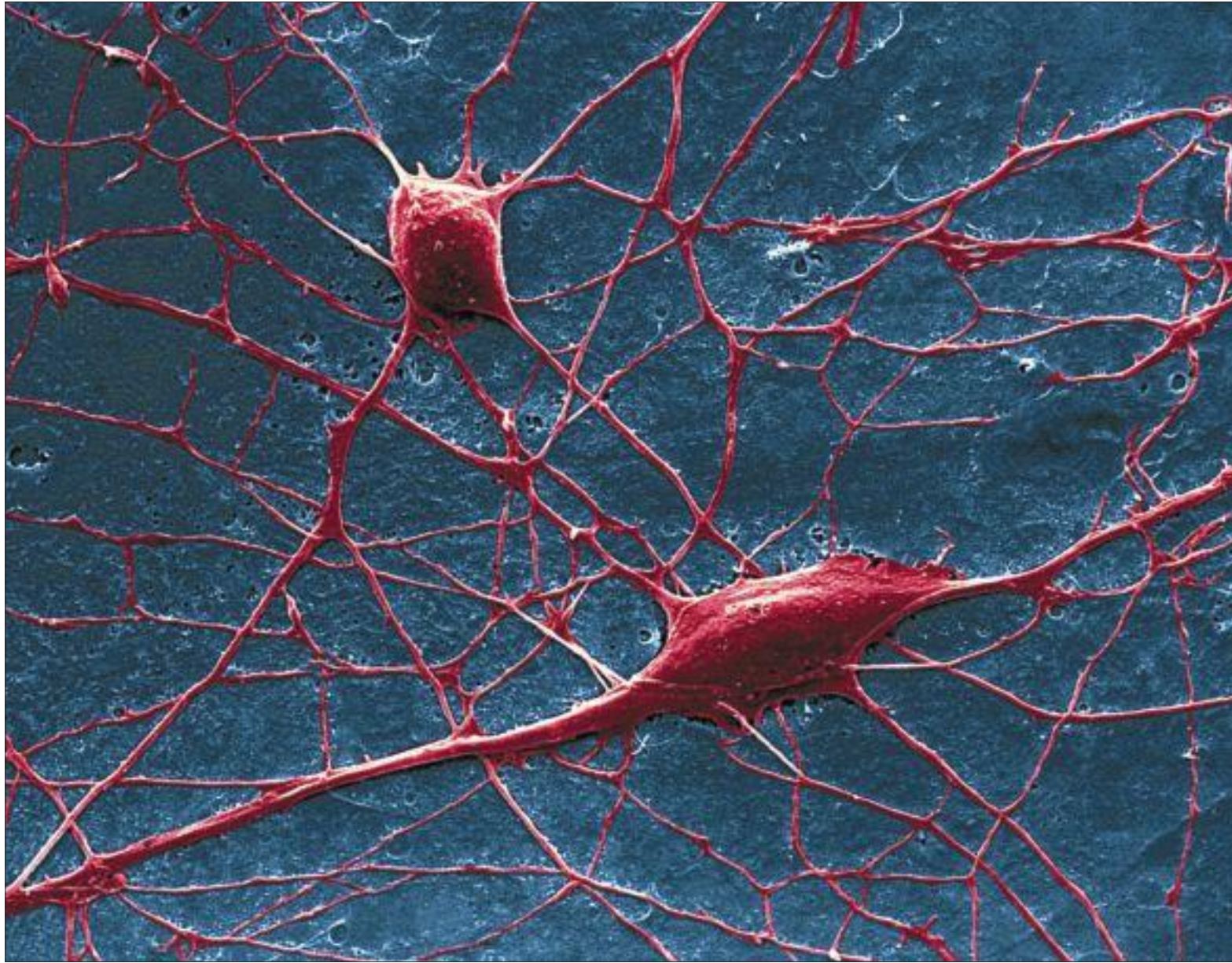
Los dogmas científicos son como las marcas de atletismo: si son muy buenos tardan décadas en ser superados. Pero acaban cayendo. Grandes *atletas* de la biomedicina han sido el español Santiago Ramón y Cajal y el británico Francis Crick, cuyas grandes *marcas* o "dogmas centrales" de la neurobiología y la biología molecular, respectivamente, han durado hasta ayer mismo (véase más abajo y el recuadro de la página siguiente).

Cada nuevo hallazgo completa o cuestiona lo que hasta ese momento se da por cierto. Por eso, toda la biomedicina está en permanente transformación, aunque sólo de tanto en tanto se produce un gran salto o cambio de paradigma. Un buen ejemplo son las investigaciones con células madre, que han traído la posibilidad de regenerar tejidos y órganos humanos, y han conseguido revolucionar no pocas especialidades médicas. Así, la cardiología, que hasta hace poco era una especialidad "hidráulica", pues se resumía en una bomba impulsora (el corazón) y un sistema de cañerías (los vasos sanguíneos), se ha convertido en una especialidad biológica (véanse las páginas 4 y 5).

Junto con los grandes dogmas, hay otras muchas ideas menores asumidas por la comunidad científica que, con el tiempo, también acaban siendo falsas. Algunas de estas ideas caen de maduras, como la consideración de los espermatozoides, como parásitos hasta que maduró la biología y resultaron ser las células reproductivas masculinas.

En otros casos la autoridad del *padre* de la idea influye en su aceptación. Éste es el caso de Linus Pauling, dos veces premio Nobel, que sostenía con buenas razones que la vitamina C ayudaba a prevenir los catarros e incluso el cáncer de pulmón. Mucha gente estuvo tomando grandes dosis de vitamina C todos los días durante años influida por las ideas de Pauling, pero finalmente se ha de mostrar que ambas ideas son falsas.

Y es que la ciencia funciona por falsación: una teoría es cierta hasta que se demuestra que es falsa. A continuación, se presentan algunos dogmas y otras ideas menores que han caído o están cayendo.



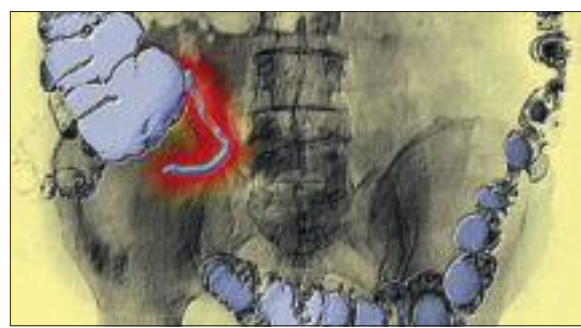
Microfotografía electrónica con dos células de Purkinje del cerebelo coloreadas.

AGE FOTOSTOCK

Neuronas nuevas en el cerebro adulto

El cerebro humano tiene aproximadamente 100.000 millones de neuronas. En el momento del nacimiento ya disponemos de todo este equipamiento neuronal, y a partir de entonces empezamos a perder neuronas (ahora sabemos que una cada segundo: unas 85.000 diarias), porque estas células se van muriendo y no se regeneran. "Los circuitos nerviosos son algo fijo, acabado, inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse". Éste ha sido el dogma central de la neurobiología que dejó escrito a principios del siglo XX Santiago Ramón y Cajal, el *padre* de la disciplina. Nadie podía imaginar que unas células tan largas y complejas como las neuronas, con infinidad de ramificaciones arborescentes y miles de contactos (sinapsis) con otras neuronas, pudieran dividirse.

Este dogma no empezó a ser cuestionado hasta hace un par de décadas y no fue finalmente derribado hasta hace 10 años, cuando se constató que las neuronas del cerebro adulto pueden dividirse. En un



Radiografía digital con el apéndice coloreado. AGE FOTOSTOCK

El apéndice no es un vestigio evolutivo inútil

A millones de personas se les extirpa el apéndice cada año y nadie ha necesitado jamás un trasplante de este órgano. Como no influye en la digestión ha sido considerado hasta hace poco como un vestigio inútil, un incordio con forma de fondo de saco que sólo puede dar problemas y cuya infección, en la era prequirúrgica, ha causado cierta mortandad. El apéndice, sin embargo, contiene células inmunitarias y podría desempeñar un papel relevante en la infancia, mientras madura el sistema inmunitario. Probablemente ayudó a sobrevivir a muchos niños hasta que llegaron a la edad adulta. Éste podría ser su sentido evolutivo, pero quizá guarde algún misterio.

archicitado artículo publicado en la revista *Nature Medicine* en noviembre de 1998, el equipo de Fred H. Gage demostró que en el hipocampo (una región cerebral relacionada con la memoria) nacían nuevas neuronas a partir de células progenitoras y que este fenómeno se mantenía de por vida. Más tarde, se ha visto que otras regiones cerebrales también mantienen esta capacidad de regeneración. Falta mucha investigación para conocer los factores moleculares, celulares y ambientales que activan la regeneración neuronal, pero ya nadie duda de que el cerebro tiene capacidad de autorrepararse. Y, de paso, se abren interesantes posibilidades para tratar las enfermedades neurodegenerativas y otros daños cerebrales.

El cerebro no se para ni se jubila

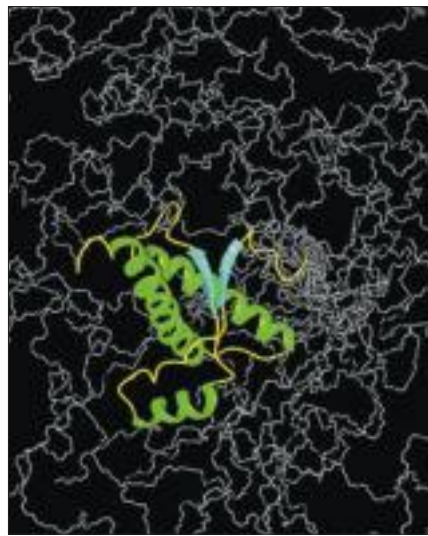
El notable desarrollo de la neurociencia en las dos últimas décadas ha permitido echar por tierra muchas otras ideas y creencias sobre el cerebro y las funciones cerebrales. El sueño, por ejemplo, no es un proceso pasivo durante el cual el cere-

En portada

Biomedicina

Priones: las proteínas pueden ser infecciosas

Las infecciones no sólo son cosa de bacterias (tuberculosis) y virus (catarro); también pueden deberse a hongos (candidiasis) o protozoos (malaria). Pero todos estos agentes infecciosos son seres vivos. Lo que nadie imaginaba es que una simple proteína pudiera causar una infección. El descubrimiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de la encefalopatía espongiforme bovina (mal de las vacas locas) y otras pocas enfermedades ha demostrado que ciertas formas anormales de las proteínas priónicas o priones (presentes en el sistema nervioso central) pueden "contagiar" a los restantes priones, originando una auténtica infección.



Estructura tridimensional del prión bovino.

Una bacteria en el origen de la úlcera

Durante mucho tiempo se pensó que la úlcera de estómago se debía a un exceso de picante, al estrés o incluso a un cierto tipo de personalidad, y se trataba en consecuencia. Cuando el médico Barry J. Marshall descubrió a principios de la década de 1980 que la causa principal era la bacteria *Helicobacter pylori* pocos le tomaron en serio, pues se suponía que en el medio ácido del estómago no podían vivir ni las bacterias. Marshall se tuvo que beber un cultivo de *Helicobacter pylori* que le causó una úlcera para que le creyeran. En 2005 recibió el Premio Nobel por este hallazgo y hoy muchas úlceras gástricas se tratan con antibióticos.



Microfotografía coloreada del *H. pylori*. AGE

bro deja de funcionar o de trabajar, como se pensaba, sino un fenómeno activo, como han revelado el electroencefalograma y las técnicas de neuroimagen funcional.

Las neuroimágenes han mostrado también que unas zonas se activan más que otras al realizar distintas funciones, pero ninguna función cerebral es absolutamente dependiente de una sola región. Asimismo, han demostrado que la idea de que sólo usamos una parte del cerebro es totalmente equivocada. "No es tanto una cuestión de cuánto cerebro se usa, sino de cómo se usa. Lo importante es cómo y cuándo se activa cada parte del cerebro", explica Ignacio Morgado, catedrático de Psicobiología de la Universidad Autónoma de Barcelona.

La plasticidad neuronal, es decir, la capacidad adaptativa del cerebro para reorganizar sus sinapsis, es mucho más potente de lo que había imaginado Ramón y Cajal, el inspirador de este concepto central de la neurociencia. La posibilidad de que el cerebro reorganice su estructura y sus funciones para minimizar los daños de una lesión es mayor de lo que se pensaba, hasta el punto de que si se daña una región, otra próxima es capaz de asumir en parte las funciones perdidas.

Contra lo que se suponía, la plasticidad cerebral no sólo se manifiesta en la primera parte de la vida. "Esto es muy importante por lo que se refiere a la capacidad de aprendizaje, que se mantiene durante toda la vida. Aunque los primeros años son más importantes, siempre podemos aprender", subraya Morgado.

Cáncer: no sólo virus y oncogenes

Pocas enfermedades han cambiado tanto como el cáncer en las últimas décadas. Para empezar, el cáncer se ha desgajado en un centenar de enfermedades diferentes. La supervivencia global sigue aumentando y lleva camino de convertirse en una enfermedad crónica. Pero hace sólo 40 años se sabía muy poco sobre sus causas. En 1964, las ideas sobre el origen del cáncer dieron un vuelco al descubrirse un primer virus (el virus de Epstein-Barr) como causa de un cáncer, el linfoma de Burkitt. En la década de 1970, algunos llegaron a pensar que todos los cánceres podrían estar relacionados con virus, lo que desencadenó un gran esfuerzo económico internacional para caracterizar molecularmente dichos virus, según Manel Esteller, director del laboratorio de Epigenética del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

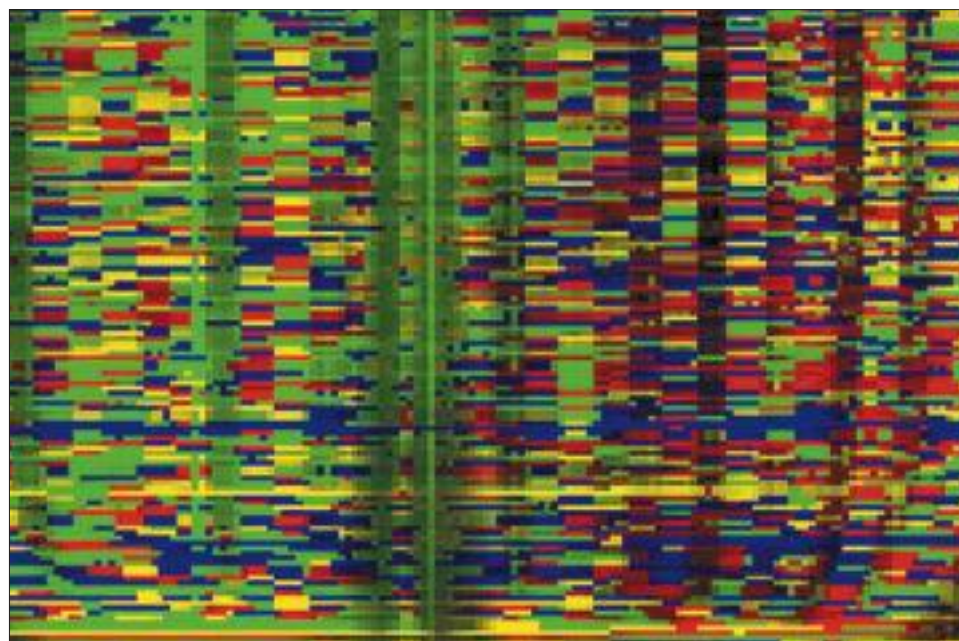
"En Estados Unidos se abrieron grandes laboratorios y centros de investigación, que luego se han visto obligados a reciclarse o morir", asegura. Actualmente se considera que sólo el 20% de los tumores humanos están estrechamente ligados a infecciones víricas.

Cuando se descubrieron las primeras mutaciones genéticas relacionadas con tumores en la década de

1980, el dogma del origen vírico fue sustituido por otro que también resultó ser falso: los oncogenes son la causa del cáncer. Algunos pensaron, según Esteller, que la curación del cáncer estaba cerca: "Ojalá hubiera sido así. Hoy se sabe que en los tumores humanos se combinan alteraciones genéticas y epigenéticas en oncogenes, genes supresores de tumores, genes de angiogénesis

y de adherencia celular, así como en secuencias genéticas que no originan proteínas o ARN no codificante", señala.

Las investigaciones acumuladas han permitido diferenciar las células sanas de las tumorales, y desarrollar fármacos específicos contra dianas moleculares que respetan los tejidos sanos. Pero Esteller avisa de que hay una idea que podría cambiar pronto: "Las células sanas que rodean a un tumor quizá no sean tan normales como se piensa".



Secuencia genética de un fragmento de ADN.

AGE FOTOSTOCK

El dogma central de la biología se tambalea

Tras el descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN, la molécula de la herencia, realizado por James Watson y Francis Crick en 1953, este último estableció el denominado "dogma central" de la biología molecular. Este principio establece que la información contenida en los genes de cualquier célula fluye siempre según el mismo patrón: el ADN (un fragmento o gen) se transcribe en ARN y éste hace de plantilla para traducirse en una determinada proteína, que es el tipo de molécula que realiza las principales funciones de un organismo, ya sean estructurales, como si fuera un mero ladrillo, u otras, por ejemplo reducir la concentración de glucosa en sangre, que es lo que hace la insulina.

Este dogma central de Crick, que esbozó en 1958 y reformuló en *Nature* en 1970, implica que el flujo de la información genética es unidireccional, desde los genes a las proteínas. La idea puede condensarse en una fórmula —avanzada ya en la década de 1940 por George Beadle y Edward Tatum— tan sencilla como fecunda: un gen-una proteína. Esto implica que cada organismo tiene tantos genes como proteínas diferentes, pues la función del genoma es sintetizar proteínas.

Con los años, este esquema ha empezado a tambalearse al descubrirse piezas que no

encajan. De entrada, hay genes que pueden codificar más de una proteína, apunta Luis Serrano, coordinador del Programa de Biología de Sistemas del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona. El caso extremo es un gen de la mosca *Drosophila melanogaster* que podría conducir a la síntesis de hasta 30.000 proteínas diferentes. "El ser humano probablemente tenga al menos el doble de proteínas que de genes", estima Roderic Guigó, coordinador del Programa de Bioinformática y Genómica del CRG. Otra pieza que no encaja es el llamado ADN basura: más del 95% de todo el ADN no son genes y, por tanto, no codifica proteínas. Ahora se sabe que la mayor parte de este ADN se transcribe en ARN, aunque luego no se traduzca en proteínas. "El ARN no es un simple mensajero. Muchas moléculas de ARN ejercen funciones sin traducirse a proteínas", explica Guigó.

Así las cosas, igual que hay enfermedades por alteraciones de genes, puede haberlas por alteraciones en los ARN no codificantes. "Esto amplía enormemente el campo de búsqueda de las bases genéticas de las enfermedades", añade Guigó. La importancia de los genes debe ser, por tanto, relativizada. De momento ni se sabe el número de genes del genoma ni el de proteínas del proteoma.

La herencia de los rasgos adquiridos

La posibilidad de que los caracteres adquiridos puedan heredarse no encaja con el actual dogma de la herencia genética, iniciado por Mendel y perfeccionado por Watson y Crick. Esta idea se le ocurrió a Lamarck y ha sido considerada una herejía. Pero lo que a ninguno de los padres de la genética se le pudo ocurrir es la existencia de la epigenética, una nueva disciplina que puede cambiar muchas cosas.

Dos gemelos idénticos tienen el mismo genoma pero distinto epigenoma, el conjunto de marcas químicas que modifican los genes y que influyen en que se expresen o no. La epigenética es lo que explica por qué un gemelo puede desarrollar cáncer genético y el otro no.

La epigenética es un puente entre el ambiente y la biología, el mecanismo bioquímico que explica cómo actúan sobre los genes los factores ambientales, ya sea la contaminación, la dieta o el tabaquismo. Si el genoma es el libro de la especie, el epigenoma son las anotaciones al margen que explican la vida de un individuo concreto. Y esas anotaciones o instrucciones sobre la expresión de los genes pueden heredarse.

Esteller explica que algunos estudios experimentales "demuestran la existencia de la herencia de ciertos caracteres adquiridos, y la clave está en que esos caracteres adquiridos tienen que haber dejado una huella en los espermatozoides u óvulos para que se pueda transmitir a su descendencia". Y pone como ejemplo una cepa de ratones marrones que, tras recibir una dieta rica en grupos químicos metilo, cambió progresivamente el color de su pelaje y originó crías de color blanco que presentaban una inactivación del gen del pigmento marrón debido a la metilación de su zona reguladora. Así pues, algunas de las ideas del denostado Lamarck sobre la herencia de los caracteres adquiridos podrían ser ciertas a la luz del nuevo dogma epigenético.