

**TOXICITAT EN EL DESENVOLUPAMENT:  
VELL PROBLEMA D'ACTUALITAT  
I DE FUTUR**

DISCURS

Llegit en l'acte d'ingrés de l'acadèmic numerari  
**Molt Il·ltre. Sr. Dr. Joan M. Llobet Mallafré**  
Celebrat el dia 4 de març de 2013

DISCURS DE CONTESTACIÓ

A càrrec de l'acadèmic numerari  
**Molt Il·ltre. Sr. Dr. Jordi Camarasa i García**

Barcelona  
2013

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'expòsen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor:*

Dipòsit legal: B-5516-2013  
T.G. VIGOR S.A.

## AGRAÏMENTS

*Excel·lentíssim i Il·lustríssim Senyor President,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Senyores i senyors,  
Estimats familiars i amics,*

És per a mi un honor presentar aquest discurs d'ingrés com a acadèmic de número en la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i un privilegi rebre la medalla número 31 que fou del Molt Il·lustre Dr. Félix Pumarola Busquets, actualment emèrit, i anteriorment en possessió del Molt Il·lustre Dr. Pablo Cartañá Castellà.

Vull expressar el meu agraïment als Molt Il·lustres Dr. Jordi Camarasa, Dr. Josep Iglesias i Dr. Jacint Corbella per la seva proposta i el seu suport, i a tots els components d'aquesta Acadèmia per acollir-me en el seu si.

Com saben tots els que em coneixen bé, em considero un home afortunat per moltes raons. Per exemple, perquè sempre he tingut el suport dels qui m'han envoltat. No m'és possible anomenar totes les persones amb les quals he col·laborat i que han fet possible que jo sigui aquí. Tant en l'àmbit científic com en el familiar més íntim, han patit i compartit les meves dèries, afanys i alegries. El mèrit, en tot cas, és seu.

# **TOXICITAT EN EL DESENVOLUPAMENT: VELL PROBLEMA D'ACTUALITAT I DE FUTUR**

## **Introducció**

### **Susceptibilitat als tòxics durant la reproducció**

Es pot entendre que en els mamífers superiors —i, per tant, en l'espècie humana—, la reproducció implica quatre entitats principals: el mascle, la femella, la unitat maternofetal i el nadó des del naixement i fins a la maduresa sexual.<sup>1,2</sup>

Els tòxics poden produir efectes sobre la fertilitat i/o sobre el desenvolupament.

Podem distingir:

- a) efectes sobre la fertilitat masculina,
- b) efectes sobre la fertilitat femenina,
- c) efectes sobre el desenvolupament fetal i
- d) efectes sobre el desenvolupament postnatal.

Tots els sistemes biològics poden ser afectats per l'acció dels tòxics. En molts casos, l'estructura i/o el funcionament de l'òrgan o sistema són els responsables d'una especial susceptibilitat de patir-ne els efectes. Per exemple, els sistemes biològics en què les cèl·lules es divideixen molt ràpidament i passen per un intens procés de diferenciació cel·lular, sovint són més susceptibles a l'acció dels tòxics que no pas les cèl·lules somàtiques en repòs relatiu.

Els dos sexes es poden veure afectats, però la fertilitat masculina és especialment sensible, ja que depèn d'una línia cel·lular que produeix al voltant de 100 milions de cèl·lules molt diferenciades al dia, els espermatozoides. Aquest procés està sota un potent control hormonal i requereix una alta velocitat de divisió cel·lular, de mecanismes altament especialitzats i d'una gran despesa metabòlica.

En la fecundació intervenen nombrosos factors —no tots ben coneguts— que poden ser alterats pels tòxics, com ara el comportament sexual o el procés de capacitació, que els espermatozous, ja emesos pel mascle, han d'assolir amb èxit en el seu camí fins a l'òvul.

Al desenvolupament de l'embrió, a una ràpida divisió i múltiple diferenciació cel·lular, s'hi afegeix un complex control hormonal. Aquests darrers aspectes, molt influenciables i de gran intensitat en l'etapa embrionària i fetal, no acaben del tot en el moment del part,

sinó que —sobretot per a estructures com ara l'SNC i el sistema reproductor— la maduresa total no arribarà fins molt més tard. Això crea en el nen i en el jove factors addicionals de susceptibilitat als tòxics.

### **L'exposició humana als tòxics**

En el darrer segle, sobretot en la segona meitat, el creixement industrial es va intensificar, cosa que va comportar un gran augment de les combustions per raons energètiques i una utilització massiva de noves molècules.

En aquest context, la contaminació del medi ambient i de l'ambient laboral, juntament amb els medicaments, l'aigua i l'aliment, són percebuts pel ciutadà com a fonts potencials de riscos tòxics.

L'alteració del procés de la reproducció és un dels efectes de l'exposició a productes químics que causa una preocupació més gran.<sup>1</sup> Es coneix la responsabilitat —o se'n tenen sospites— de molt diverses molècules, com ara el mercuri, el plom, l'etanol, les dioxines, el DDT i molts medicaments, en processos d'alteració de la reproducció humana.

Des de fa temps es té coneixement del descens accentuat del nombre d'espermatozoides en l'esperma dels homes occidentals com una de les causes de la disminució de la fertilitat masculina.<sup>3</sup> Sembla provat que els contaminants ambientals i alimentaris en podrien ser part de la causa.

### **Defectes en el desenvolupament. Conceptes i idees**

El desenvolupament prenatal d'un mamífer el podem dividir *a grosso modo* en dues etapes:

1) La **preimplantació**, on sovint es dona una resposta del tipus tot o resen resposta a una agressió. En aquest moment, la plasticitat de les cèl·lules encara és molt alta i el dany causat pot ser reparat o les cèl·lules danyades fàcilment substituïdes. En cas contrari, es pot produir la mort i l'avortament.

2) El període **embrionari i fetal**, durant el qual es duu a terme l'especialització morfològica i funcional dels òrgans i dels teixits.

En aquesta segona etapa els òrgans passen per una fase molt crítica, l'organogènesi, en la qual, començant i acabant cadascuna al seu moment, es van formant les estructures fonamentals. En aquest

temps, els tòxics poden produir **malformacions** estructurals i dèficits funcionals irreversibles que, en els nounats vius, anomenarem *malformacions, efectes teratogènics* o *teratogènia*.

També es coneixen nounats amb alteracions que no són efectes teratogènics o malformacions en un sentit estricte. Aquestes alteracions es produeixen durant el període fetal i donen lloc a **deformacions** d'estructures que es van formar bé en el seu moment i que s'han alterat amb posterioritat, a **disrupcions** d'estructures ben formades que posteriorment s'han destruït, o a **displàsies** que acostumen a manifestar-se durant el creixement postnatal.<sup>4</sup>

La importància de la salut materna per al bon curs de l'embaràs és reconeguda des de l'antiguitat. Ho veiem reflectit en l'opinió dels erudits. Hipòcrates i Aristòtil creien que el desenvolupament anormal es pot originar per causes físiques, com ara traumatisme o pressió uterines, o per les impressions i les emocions maternes. Ara ningú dubta que l'estrès matern pot ser perjudicial per a l'embrió<sup>5,6</sup> ni de la influència de les malalties de la mare.

Com ja s'ha apuntat, en el cas del **desenvolupament embriofetal** convergeixen una gran quantitat de circumstàncies que fan que les oportunitats per a l'acció dels tòxics es multipliquin. És necessària una ràpida divisió cel·lular, seguida d'un alt nivell de diferenciacions selectives quant a funcions, estructura, migració i posició en l'espai de moltes cèl·lules, i l'establiment de relacions intercel·lulars correctes. Tots aquests processos comporten una alta complexitat estructural i funcional —sent també crítics pel que fa a la cronologia—, motiu pel qual requereixen un alt nivell de control i de coordinació.

Pel que fa al **desenvolupament postnatal**, hi ha òrgans i sistemes importants —com ara el fetge, l'SNC, els genitals o els ulls, entre d'altres— que seguiran formant-se després del moment del part durant dies, setmanes o, fins i tot, anys en el cas dels humans, període durant el qual mostraran més susceptibilitat als tòxics. Resulten d'especial interès els efectes a l'exposició prenatal i/o postnatal a dosis relativament baixes —dins dels valors habituals d'exposició— de certes substàncies químiques com ara els bifenils policlorats, el metil mercuri o el plom, com a responsables de l'afectació de l'SNC dels nens i de possibles nivells baixos de quocient intel·lectual. D'un temps ençà, aquest tema —que està rebent una gran atenció de la comunitat científica— ens fa pensar en possibles

efectes irreversibles, de relativa baixa intensitat, presents en nounats i joves, ben diferents de les típiques grans malformacions estructurals, i que potser podrien estar afectant un gran nombre d'individus.<sup>2,7</sup>

### **Perspectiva llegendària i històrica. Etapa precientífica**

El naixement de nadons amb defectes no és pas un fenomen modern. Les deformacions congènites han interessat i, fins i tot, han fascinat la humanitat des de sempre. Molts mil·lennis abans de saber escriure, l'home ja va deixar plasmades representacions del tema a les parets de les caveres, tal com es pot comprovar al desert del Tassili, a l'Àfrica.

L'evidència provada més antiga de la qual es disposa fins ara data del pleistocè mitjà, dins la primera etapa de l'edat de pedra, i ens l'aporta un fòssil trobat a la Sima de los Huesos a Atapuerca, Burgos.<sup>8</sup> Es tracta del crani d'un nen d'entre 5 i 12 anys, afectat de craniosinostosi, un tipus de malformació congènita poc freqüent.

Històricament, els nounats deformes eren considerats de manera molt diversa pel grup social al qual pertanyien.

En la cultura egípcia estaven molt ben considerats, fins al punt que alguns d'ells arribaven a tenir papers preponderants. Es coneixen dues deïtats clarament deformes a causa de l'acondroplàsia: Ptah i Bes, representats per nans.

*Representació de Bes*



En les civilitzacions mesopotàmiques es considera que el naixement de fills anormals té un valor predictiu per als afers econòmics i polítics del país. En la cultura grega, les deformitats també són signes d'auguri i la base per a algunes figures mitològiques com ara el ciclop Polifem, els centaures, el minotaure o les sirenes. Com ja s'ha esmentat anteriorment, entre els grecs trobem les primeres interpretacions mèdiques sobre el naixement de nens amb defectes, fetes per Hipòcrates i Aristòtil.

En la mitologia romana podem trobar la figura del faune, meitat home i meitat cabra. Hi ha moltes referències i interpretacions del naixement de nadons estranys que són d'aquesta època, i s'estén l'ús de la paraula *monstre* per definir-los. Plini el Vell (23-72 dC) en la seva *Història natural* descriu nombrosos individus i races monstruoses i reescriu la teoria de la influència de les emocions de la dona embarassada sobre el fetus.

Cap a l'any 600 dC, sant Isidor de Sevilla, en les seves *Etimologies*, dedica un tractat als éssers prodigiosos. Les seves creences influiran en gran manera els autors religiosos i científics dels segles posteriors.

En l'edat mitjana són nombroses les referències als efectes que els encanteris de les bruixes tenien sobre les embarassades i els seus fetus. En aquest període apareixen els *Bestiaries*, documents en què es recollien descripcions més o menys fantasioses d'éssers mitològics o reals.

A partir del segle XIV, tant a Europa com a Amèrica, trobem descripcions de molts casos en què abunden els siamesos, les criatures amb dos caps i altres anomalies.

El 1573, Ambroise Paré, important cirurgià al qual podem considerar la figura principal i més moderna de l'etapa precientífica, publica el tractat *Dels monstres*, en el volum xxv de la seva *Cirurgia*.<sup>9</sup>

El tema dels nounats amb malformacions, però, no es començarà a tractar amb rigor científic fins a mitjan segle XVIII.

### **Perspectiva científica**

A la primera meitat del segle XVIII, Mery, Duverney, Winslow, Lemery i Littre fan unes observacions detallades de la realitat i descarten creences i prejudicis d'èpoques anteriors.



Cal destacar la tasca d'Étienne Geoffroy de Saint-Hilare per elaborar una classificació sistemàtica seguint els criteris de Linné per a les plantes, que més endavant el seu fill Isidore va utilitzar en els seus escrits.

El nom de *teratologia* per denominar l'estudi de les criatures, humanes o no, que no responen al patró comú, prové del grec *theratos* ('monstre') i de *logia* ('estudi, tractat'), emprada per primer cop el 1832 per Isidore Geoffroy de Saint-Hilaire en la seva obra *Història general i particular de les anomalies de la formació de l'home i dels animals*, subtítulat *Tractat de teratologia*.<sup>10</sup>

Al començament del segle xx, amb el desenvolupament de la bacteriologia, els esforços es concentren en l'estudi de les diverses infeccions com a causes de malformacions en els nounats. El redescobriment de les lleis de Mendel i l'observació del caràcter hereditari d'algunes anomalies fa que s'intenti explicar el fenomen també des d'una base genètica.

El 1933, Hale<sup>11</sup> fa l'observació dels efectes teratogènics provocats per la deficiència de vitamina A en truges. Aquest tipus de descobriment introduïa amb força els productes químics —si bé per dèficit— en l'escena de les causes de les malformacions.

El 1947, amb motiu d'una epidèmia de rubèola, Gregg<sup>12</sup> va observar que els embrions exposats al virus presentaven defectes.

La producció de defectes greus en els nounats per l'exposició a substàncies químiques va quedar definitivament confirmada amb els dramàtics fets de la talidomida els anys seixanta.<sup>13,14,15,16</sup>

El 1954, després d'haver-la patentat, es van començar els estudis clínics de la talidomida. La substància es va assajar com a espasmolític, anestèsic local i anticonvulsiu, i se li van atribuir propietats antihistamíniques i antiertogròpiques. El novembre de 1956 es va vendre sota el nom de Grippex com a antigripal i l'agost de 1956, com Contergan, va circular propaganda en què es garantien tota mena d'accions terapèutiques dispars i la seguretat del producte.

Comercialitzada el 1957 per l'empresa alemanya Chemie-Grünenthal com a sedant, la talidomida també es va emprar com a antiemètic en les molèsties dels primers mesos d'embaràs. L'any 1961 ja era molt clar que la talidomida era la raó del fort increment dels casos de naixements de nadons amb defectes. Uns 10.000 nens van néixer amb afectacions greus.<sup>17,18,19</sup>

Depenent de les fonts que es consultin, es considera que entre un 25 i un 80% dels nadons de les mares exposades al fàrmac presenten defectes, majoritàriament l'absència d'extremitats (amèlia) o la implantació de peus i mans en absència del braç o de la cama corresponent (focomèlia). Altres defectes afecten l'oïda, els ulls, els genitals, els ronyons, el pulmó, el cor, el budell i el sistema nerviós perifèric. Es va demostrar que la producció d'anormalitats depenia del moment d'administració de la talidomida, ja que les afectacions es produïen quan l'exposició tenia lloc en una finestra de temps molt estreta, entre el dia 34 i 50 després de la darrera falta. Sorprenentment, amb l'administració d'un sol comprimit durant aquestes dates n'hi va haver prou per provocar problemes.

Un 40% dels nens afectats van morir abans del primer any de vida —probablement a causa dels seus defectes en estructures internes— i s'especula que podrien ser molts els avortaments causats.<sup>13</sup>

Resulta molt complicat obtenir xifres exactes d'afectats. Segons l'Associació Espanyola de Víctimes de la Talidomida (AVITE), el medicament es va vendre a més de 50 països i va produir més de 20.000 víctimes.

Els fets que van ocórrer amb la talidomida van ser un fort reuulsiu per a molts aspectes relacionats amb les normatives a aplicar abans de distribuir un nou medicament. La reacció es va iniciar als EUA i és clarament exposada per Kelsey el 1988.<sup>14</sup> L'autora explica, en primera persona, com es van anar produint els canvis en les normatives abans i, sobretot, després de la talidomida. Kelsey comença a treballar a la Food and Drug Administration (FDA) i és l'encarregada de l'expedient de la talidomida el 1960. Segons relata, en aquella època l'agència disposava de seixanta dies per emetre una decisió i, si no es pronunciava, s'aprovava l'ús del medicament. L'episodi va posar de manifest la necessitat d'adoptar mesures i sistemes més estrictes i eficaços en el control dels nous medicaments i els seus efectes. En el camp concret dels efectes sobre el fetus, el 1966 l'FDA va emetre unes normes per estudiar-los. Altres països van adoptar normes similars ben aviat. Així mateix, es van posar en marxa els sistemes de farmacovigilància, que avui en dia presenten un alt grau d'interconnexió a escala internacional.

Fa ben poc (2010-2012) que s'ha esbrinat el mecanisme fonamental dels efectes teratogènics de la talidomida.<sup>20,21,22</sup>

### **Incidència actual, tipus de defectes i causes**

Les evidències experimentals són molt més nombroses que els casos demostrats en humans.

Segons el darrer informe (2011) de l'Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC),<sup>23</sup> estudi acumulatiu i d'actualització anual, fet a partir de la recollida de dades d'hospitals i en el qual s'estudien 2.648.286 nounats del període entre 1980 i 2010 —aproximadament un 20 % dels nounats espanyols— s'hi computen 39.434 nens amb defectes de diferent grau detectats durant els tres primers dies de vida (1,5 %).

Al llarg del temps el tant per cent de defectes presenta una tendència a disminuir en la freqüència d'aparició, prenent com a referència el període 1980-1985, anterior a la possibilitat legal a Espanya de la interrupció voluntària de l'embaràs per defectes fetals. Aquest fet, i la gran millora dels sistemes d'avaluació precoç de l'estat del fetus, expliquen a bastament aquest descens, que a partir del 2008 presenta una estabilització al voltant de l'1 % dels nounats.

La classificació segons l'etiologia dels defectes és difícil, ja que hi ha molts casos diferents entre si i amb baixa incidència.

Podem distingir els defectes de **causa coneguda** dels casos amb **causa desconeguda**, representant aquests últims el 55-60 %. Les causes conegudes poden tenir un origen gènic i/o ambiental (entent-se per ambiental, els tòxics, microorganismes, etc.).

Classificant-los segons el sistema afectat, s'observa que un 90 % dels casos del 2010, igual que en anys anteriors, són deguts a alteracions musculoesquelètiques, del sistema nerviós o del sistema reproductor.

L'etiologia dels defectes presenta poques variacions al llarg del temps. A l'informe de l'ECEMC trobem que en el període estudiat hi ha 532 casos (1,35 %) que s'agrupen en la categoria d'ambientals, dels quals es coneixen els agents químics causals de 114, entre ells trobem l'alcohol, i els medicaments com ara la politeràpia anticonvulsiva i l'àcid valproic.

També cal senyalar els 7.998 casos catalogats com a multifactorials, i els 22.832 de causa desconeguda, entre els quals segur que són nombroses les intervencions de les substàncies químiques.

## **Avaluació de la toxicitat en el desenvolupament**

Encara que resulta evident que la millor manera d'evitar els efectes teratogènics és obviar l'exposició als agents causals durant l'embaràs, en realitat hi ha moltes situacions en què això no és possible.

L'exposició de l'embarassada a substàncies químiques potencialment lesives pot produir-se de manera habitual o accidental. La contaminació al lloc de treball, els aliments i les begudes, les drogues d'abús o els tractaments farmacològics en poden ser vies habituals.

Cal recordar que en casos de malalties cròniques —com ara la diabetis, l'epilèpsia, el càncer i moltes altres—, el tractament no es pot suspendre radicalment en cas d'embaràs, ja que la mateixa malaltia és un risc per a la mare i el fetus.

En els casos en què el tractament farmacològic sigui imprescindible, cal ajustar la posologia perquè disminueixi al màxim el risc per al fetus, tot conservant l'eficàcia terapèutica suficient.

Temps enrere no hi havia cap tipus d'ordenació sobre els mètodes a emprar per avaluar la toxicitat. Els esforços per iniciar un procés d'harmonització dels mètodes d'avaluació de la toxicitat van ser liderats per la Unió Europea els anys vuitanta, impulsats per la necessitat de bastir un mercat únic d'àmbit europeu i per la diversitat de mètodes emprats en els diferents països.

El 1989 es va constituir la Conferència Internacional sobre l'Harmonització dels Requisits Tècnics per al Registre de Productes Farmacèutics per a Ús Humà, habitualment anomenada Conferència Internacional sobre Harmonització o ICH.

El procés va reeixir perquè es va fonamentar en coneixements científics consensuats entre la indústria i els experts reguladors, i gràcies al compromís de les parts d'aplicar les normes i regulacions que se'n derivessin.

La ICH proposa unes directrius unificadores que faciliten els procediments d'avaluació i la unitat de criteris per interpretar-ne els resultats, però no constitueix una normativa de compliment obligat. Cada estat és lliure d'emetre les seves pròpies lleis. Així ho fan la majoria, seguint en bona part les recomanacions de la ICH, de manera que les indústries tenen relativament poques dificultats a l'hora de sotmetre els seus dossiers de registre a diversos països dins l'àrea d'influència de la ICH.

Quant als medicaments, a Espanya regeix el Reial decret (RD) 1345/2007, que regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment,<sup>24</sup> i on s'indica la necessitat de fer proves de toxicitat en la reproducció i el desenvolupament, de fertilitat i de desenvolupament embrionari inicial, de desenvolupament embrionari i fetal, i de desenvolupament prenatal i postnatal.

### **Característiques generals de les directrius de la ICH sobre l'avaluació de la toxicitat per a la reproducció**

A continuació es descriuen, a grans trets, els tres estudis bàsics proposats.

**a) L'estudi de la fertilitat i del desenvolupament.** El propòsit d'aquest d'assaig és la detecció d'efectes produïts en mascles i femelles per l'exposició anterior a l'aparellament i fins a l'etapa d'implantació en la femella gestant.

**b) L'estudi dels efectes en les etapes prenatal i postnatal.** L'estudi pretén detectar els efectes adversos que es produeixen en la femella gestant o alletant i en el fetus en desenvolupament, continuant el tractament fins al final de l'alletament. Atès que els efectes en aquesta etapa del desenvolupament poden tenir repercussions tardanes, caldrà estudiar els nounats fins a la seva maduració sexual i allargar l'estudi dels efectes fins a la concepció de la segona generació filial.

**c) L'estudi dels defectes en el desenvolupament embriofetal.** L'estudi pretén detectar els efectes adversos que es produeixen en la femella gestant i/o en el desenvolupament fetal a causa de l'exposició materna des de la implantació fins al moment del tancament del paladar.

### **Mètodes alternatius**

Amb la utilització de mètodes alternatius es busca minimitzar la utilització d'animals de laboratori en la recerca científica, fet que es concreta en el concepte de les 3R, publicat ja per Russell i Burch el 1959<sup>25</sup> i simbolitzat per les paraules *reducció*, *refinament* i *reemplaçament*. Es tracta de cercar nous mètodes experimentals, freqüentment *in vitro*, que substitueixin o millorin els mètodes *in vivo* actualment proposats per les directrius, i així estalviar vides i patiment animals.





Per ser acceptat, un test ha de ser primer validat científicament. La validació és un procés de comprovació de les qualitats del test a tots nivells. Un dels passos més importants és el de la comparació entre el mètode oficial i el candidat, l'avaluació de la robustesa del nou mètode, les causes de variabilitat i altres característiques metodològiques importants.

Durant anys s'han desenvolupat nombrosos mètodes alternatius d'aplicació a aquest camp. Segons la complexitat del model, els podem ordenar en: *a)* mètodes que empren organismes complets, com ara el cultiu d'embrions de rata (WEC); *b)* mètodes que empren òrgans, com ara el cultiu de primordis o de paladars de ratolí; i *c)* mètodes que empren cèl·lules, com ara el *micromass test* (MM) i el test de diferenciació de cèl·lules mare embrionàries (EST).

Fa uns anys s'està imposant un nou test per avaluar l'embriotoxicitat, fonamentat en l'embrió de peix zebra (*Danio rerio*), que presenta un enorme potencial en molts camps biològics i toxicològics (ZFET).

Un dels centres més rellevants en mètodes alternatius és l'European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), creat el 1991 pel Parlament Europeu. El 2001 va validar científicament tres mètodes *in vitro* d'avaluació de l'embriotoxicitat perquè fossin considerats per les autoritats reguladores: el MM, el WEC i l'EST. El fet d'utilitzar-los significa un estalvi important en vides d'animals si es fan servir en etapes de cribratge, i un gran estalvi econòmic i de temps. Tenint en compte que el test ZFET està donant molt millors resultats que MM, hi ha força opinions a favor de substituir-lo en la tríada seleccionada. Atesa la gran quantitat de grups de recerca que estan treballant actualment en aquest model, es podrà valorar ben aviat la conveniència d'aquest canvi.

*EST, MM, WEC i ZFET. Suport emprat i tipus de senyal observada*

Mètode		Suport	Senyal
EST		Cèl·lules mare embrionàries	Diferenciació a miocardiòcits. Observació del batec.
MM		Cèl·lules primordials d'extremitat de fetus de ratolí	Reagregació i diferenciació en condròcits
WEC		Embrió sencer de rata	Mesura de diverses estructures morfològiques i paràmetres funcionals
ZFET		Embrió sencer de ZF	Mesura de diverses estructures morfològiques i paràmetres funcionals

### **Avenços en curs i perspectives en l'avaluació**

Perquè aquests mètodes *in vitro* puguin tenir un paper més destacat, caldria resoldre temes com ara la poca capacitat de discriminació entre productes no embriotòxics o dèbilment embriotòxics, la intervenció del metabolisme, la influència materna, l'especificitat dels efectes observats i el disseny de mètodes *in vitro* que ens revelin les conseqüències d'exposicions cròniques o semicròniques.

Els mètodes fonamentats en tècniques òmiques mereixen una atenció especial, ja que ofereixen moltes possibilitats i molt interessants. Podem esmentar, per exemple, la creixent producció de ZF modificats genèticament per dotar-los de característiques, afevides o elidides, que facin més evident el mecanisme o l'efecte dels tòxics.

D'altra banda, s'estan generant estratègies per identificar gens i grups de gens relacionats amb el mecanisme d'acció d'un tòxic. Yang et al.<sup>26</sup> van detectar centenars de gens que alteren la seva expressió com a resposta a l'exposició de l'embrió de ZF: 199 gens van ser seleccionats per formar una micromatriu (*microarray*) que va discriminar correctament una bateria de tòxics pel seu perfil d'expressió.

Una de les grans dificultats que presenten tots els mètodes experimentals apareix quan fem l'extrapolació als humans. Per això, qualsevol esforç per adquirir nous coneixements sobre el grau de correlació entre el que passa en l'embrió humà i en l'experimental és important.

En aquest sentit, serveix d'exemple un abordatge molt ambiciós dels grups que formen l'ECEMC<sup>4</sup> i que intenta la localització de gens coincidents en l'embrió del ratolí i en l'embrió humà que siguin responsables del desenvolupament de determinades zones de l'embrió, i que es correlacionin amb l'aparició de certs defectes.

A l'ECEMC recuperen el concepte de *defectes de zona de desenvolupament* (DZD) —iniciat a la dècada dels vuitanta del segle passat per Spranger et al.<sup>27</sup>—, que consisteix en la localització de paquets de defectes presents en els nounats humans que puguin tenir un origen patogènic comú.

En aquest context, els DZD són considerats la conseqüència d'alteracions d'unitats morfogenètiques, enteses com a unitats en el genoma de l'embrió, formades per un gen o per un conjunt de gens que responen coordinadament als estímuls, i que donen lloc a estructures anatòmiques que podria semblar que no estan relacionades entre si.

A causa de problemes genètics o per l'exposició a factors «ambientals» —com ara virus o tòxics—, les unitats morfogenètiques poden respondre als estímuls amb patrons d'expressió anormals —disminuïda o incrementada— i, d'aquesta manera, produir defectes.

Els investigadors de l'ECEMC es van decantar per l'estudi d'un DZD del qual tinguessin un nombre de casos raonablement alt. El DZD estudiat és l'acrorenal (DZDAR). Els nounats amb defectes d'aquesta mena presenten agènesi renal —unilateral o bilateral— o displàsia renal, absència o hipoplàsia d'extremitats —sovint del polze— i atrèsies d'esòfag i/o d'anus; menys sovint, presenten alteracions de l'SNC, intestinals, de la columna o sensorials.

La idea fonamental és que, atès l'alt grau de conservació observat entre el genoma humà i el de mamífers com ara el ratolí,<sup>28</sup> es pot fer servir la base de dades de defectes en nounats de l'ECEMC i la base EURexpress<sup>29</sup> de transcriptòmica en l'embrió de ratolí de 14 dies per localitzar gens que s'expressen en les zones afectades, i localitzar els gens humans equivalents que siguin responsables del desenvolupament anormal observat als DZDAR.



A partir de la base de dades EUEXpress es van escollir 704 gens que, mitjançant tècniques d'hibridació *in situ*, se sap que s'expressen al ronyó embrionari del ratolí. D'aquests gens, se'n van escollir tres: *Rarb*, *Nfkbil2* i *Cd9*, que són els que presenten més possibilitats de correlacionar-se.

A més del ronyó i les parts distals dels membres en formació, el gen *Rarb* s'expressa a la mucosa esofàgica i a l'anus —també pot intervenir en la segmentació vertebral—, mentre que *Nfkbil2* i *Cd9* s'expressen —moderadament l'un i fortament l'altre— a l'esòfag, a l'anus i a les articulacions dels cossos vertebrals.

*Selecció de gens d'embrió de ratolí corresponents a DZDAR, funció que tenen reconeguda i els seus homòlegs humans*

<b>EUEXpress. gen embrió ratolí</b>	<b>Funció</b>	<b>Gen humà</b>
Rarb	Receptor beta d'àcid retinoic	RARB, cromosoma 3p24. OMIM: 180220
Nfkbil2	Factor de transcripció	NFKB2, cromosoma 10q24
Cd9	Antigen Cd9CD9	cromosoma 12p13. OMIM: 143030

Segons els seus autors, els estudis d'aquest tipus poden anar en dues direccions: d'una banda, partint de defectes en nounats buscar gens responsables d'expressió a les mateixes zones del ratolí per intentar localitzar el gen humà responsable i, de l'altra, partint d'alguna zona amb una forta expressió en el ratolí, investigar si el gen humà homòleg està implicat en els defectes d'aquesta zona en humans.

Des del punt de vista toxicològic, aquestes estratègies són molt interessants ja que permeten estudiar canvis en l'expressió de gens en zones anatomofuncionals implicades en defectes observats en humans i en l'embrió del ratolí exposat a substàncies químiques.

### **El futur. Prevenció i coneixements**

El tipus de vida actual i futur —amb gran impacte de la contaminació química i gran difusió de la informació— comporta un alt nivell de sensibilització del públic per reclamar seguretat. La salut és un dels àmbits en què això es mostra més clarament.

Malauradament, l'aparició de defectes en els nounats seguirà persistent, ja que fins ara no hem estat ni tan sols capaços d'esbrinar la causa última de la majoria dels casos dels nascuts amb problemes.

Per tant, és evident que cal perfeccionar i intensificar les mesures de caràcter preventiu, i reforçar tots els processos de generació de coneixement que serveixin per impedir de posar en contacte amb l'ésser humà una nova molècula sense haver esgotat tots els mecanismes al nostre abast per predir-ne els efectes perniciosos.

Així mateix, de manera complementària a les accions de caràcter preventiu, cal esmerçar els esforços de recerca necessaris per descobrir els mecanismes pels quals els productes químics produeixen els efectes tòxics, ja que aquest coneixement ens farà més capaços a l'hora d'enginyar estratègies terapèutiques i sistemes de detecció d'efectes potencials.

D'altra banda, cal reforçar els sistemes d'informació a la població, ja que una informació puntual i fiable és fonamental. En aquest sentit cal ressaltar el gran paper que duen a terme sistemes com el SITE i el SITTE, que, sota l'empara de l'ECEMC, donen a les embarassades i als professionals de la salut un assessorament inestimable. En el mateix sentit, aquí a Catalunya aquesta important tasca recau en el Servei de Farmacologia Clínica, de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de la Universitat Autònoma de Barcelona.

### **Conclusions i reflexions finals**

Tots aquests avenços tècnics sofisticats no ens poden fer perdre de vista el motiu últim de qualsevol mètode d'avaluació de la toxicitat: avançar en la capacitat per prevenir l'aparició de defectes en els nounats a causa de l'exposició a les substàncies químiques.

Així doncs, cal intensificar les accions en dues direccions. D'una banda, minimitzar el contacte humà amb les substàncies químiques i, de l'altra, esmerçar tots els esforços possibles per incrementar els coneixements sobre la seva incidència en humans.

La iniciativa de la UE, amb el reglament REACH, va exactament en aquesta direcció. L'esforç que representa, però, no servirà de res si, a la vegada, no som capaços de controlar l'arribada de tones de productes químics a l'ambient, ja que penetraran als nostres organismes per via respiratòria i oral en forma de contaminació de l'aire, l'aliment i l'aigua.

Cal tornar a recordar que habitualment estem exposats a una gran quantitat de productes químics —molts dels quals a concentracions molt baixes— durant un llarg temps. Aquestes circum-

stàncies, aplicades a subpoblacions especialment sensibles —com ara els fetus, els nens, els vells, les dones embarassades i els malalts—, representen moltes oportunitats per als efectes tòxics, de vegades poc evidents perquè són de poca intensitat i molt plurifactorials, però de molta importància, com ara la disminució del coeficient intel·lectual en nens exposats en el període prenatal i postnatal a nivells pràcticament habituals de contaminants com ara Hg,<sup>7</sup> Pb o PCB.

Així, doncs, resulta imperatiu seguir creant una consciència global per la seguretat en l'ús de les substàncies químiques, així com per deixar de contaminar l'ambient i el nostre organisme, ja que l'impacte sobre la nostra salut és del tot evident.

## Referències

- <sup>1</sup> Williams, P. L., James, R. C., & Roberts, S. M. (2000). *Principles of toxicology: Environmental and industrial applications*. New York; Wiley.
- <sup>2</sup> Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 368, 2167-78.
- <sup>3</sup> Hauser, R., & Sokol, R. (2008). Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertility and Sterility*, 89, (supl. 1), 59-65.
- <sup>4</sup> Martínez-Frías, M.L., & Martínez, S. (2008). Uso de mapas de expresión génica para identificar genes candidatos de patrones clínicos morfogénicos: análisis de la unidad de desarrollo acro-renal. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, (serie V, n° 7), 2-9.
- <sup>5</sup> Rogers, J. M., & Kavlock, R. J. (2008). Developmental Toxicology. A Casarett, L. J., Doull, J., & Klaassen, C. D. *Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons*. (7a ed., p. 415). New York: McGraw-Hill.
- <sup>6</sup> Chernoff, N., Rogers, J. M., Alles, A. J., Zucker, R. M., Elstein, K. H., Massaro, E. J., & Sulik, K. K. (1989). Cell cycle alterations and cell death in cyclophosphamide teratogenesis. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 9, 199-209.
- <sup>7</sup> Holmes, P., James, K. A. F., & Levy, L. S. (2009). Is low-level environmental mercury exposure of concern to human-health?. *Science of the Total Environment*, 408, 171-182.
- <sup>8</sup> Gracia, A., Arsuaga, J. L., Martínez, I., Lorenzo, C., Carretero, J. M., Bermudez de Castro, J. M., & Carbonell, E. (2009). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 6573-6578.
- <sup>9</sup> Guerra, F. (1983). *Evolución histórica del conocimiento de las malformaciones congénitas*. Manuscrit no publicat. Facultad de Medicina. Alcalá de Henares. Madrid.
- <sup>10</sup> Geoffroy, S. H. I. (1832). *Histoire generale et particuliere des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux, ou, Traite de teratologie: Ouvrage comprenant des recherches sur les caracteres, la classification, l'influence physiologique et pathologique, les rapports generaux, les lois et les causes des monstruosites, des varietes et vices de conformation*. Paris: J.-B. Baillier.

- <sup>11</sup> Hale, F. (1933). Pigs born without eye balls. *J Hered*, 24, 105-106.
- <sup>12</sup> Gregg, N. M. (1947). Congenital defects associated with maternal rubella. *The Australian Hospital*, 14, 7-9.
- <sup>13</sup> Lenz, W. (1988). A short history of Thalidomide Embryopathy. *Teratology* 38, 203-215.
- <sup>14</sup> Kelsey, F. O. (1988). Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology* 38, 221-226.
- <sup>15</sup> Therapontos, C., Erskine, L., Gardner, E. R., Figg, W. D., & Vargesson, N. (2009). Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 8573-8578.
- <sup>16</sup> Vargesson, N. (2009). Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *Bioassays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 31, 1327-1336.
- <sup>17</sup> McBride, W. B. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 2, 1358.
- <sup>18</sup> Lenz, W., & Knapp, K. (1962). Thalidomide embryopathy. *Archives of Environmental Health*, 5, 100-105.
- <sup>19</sup> Leck, I. M., & Millar, E. L. M. (1962). Incidence of malformations since the introduction of Thalidomide. *British Medical Journal*, 2, 16-20.
- <sup>20</sup> Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y. & Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* , 327, 1345-1350.
- <sup>21</sup> Ito, T., Ando, H. & Handa, H. (2011). Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68, 1569-1579.
- <sup>22</sup> Ito, T. & Handa, H. (2012). Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. *Congenital Anomalies*, 52, 1-7.
- <sup>23</sup> Martínez-Frias, M. L., Bermejo, E. & Cuevas L (2011). Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: distribución por etiología y por grupos étnicos. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, (serie VI, n° 1), 33-64.
- <sup>24</sup> BOE RD 1345/2007.
- <sup>25</sup> Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen.

- <sup>26</sup> Yang, L., Ho, N. Y., Alshut, R., Legradi, J., Weiss, C., Reischl, M., Mikut, R., Liebel, U., Muller, F., & Strahle, U. (2009). Zebrafish embryos as models for embryotoxic and teratological effects of chemicals. *Reproductive Toxicology*, *28*, 245-253.
- <sup>27</sup> Spranger, J., Bernirschke, K., Hall, J. G., Lowry, R. B., Opitz, J. M., Pinsky, L., Schwarzacher, H. G., & Smith, D.W. (1982). Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an international working group. *The Journal of Pediatrics*, *100*, 160-165.
- <sup>28</sup> Pombero, A., Valdes, L., Vieira, C., & Martinez, S. (2007). Developmental mechanisms and experimental models to understand fore-brain malformative diseases. *Genes, Brain, and Behavior*, *6*, 45-5.
- <sup>29</sup> Diez-Roux, G. (2006). EURExpress, a web-based transcriptome atlas of the developing mouse embryo. <http://www.eurexpress.org/ee/> (febrer 2013).

Discurs de Contestació

De l'Acadèmic Numerari  
**Molt Il·ltre Sr. Dr. Jordi Camarasa i García**





**Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics  
Senyores i Senyors,**

La Junta de Govern d'aquesta Reial Acadèmia, em va encarregar ja fa un temps que contestés en nom d'aquesta Institució el discurs d'ingrés del nou Acadèmic Numerari, Prof. Joan M. Llobet. Fer-ho, representa per a mi una gran satisfacció atès el seu perfil humà i professional, del tot escaient en aquesta Institució.

La Secció sisena d'aquesta Reial Acadèmia, la de Ciències Farmacològiques cobreix un ampli ventall d'aspectes professionals. A la Secció li mancava la presència d'un expert en el camp de la Toxicologia medicamentosa i d'aquí va sorgir a l'hora de la proposta de possibles candidats el nom del Dr. Llobet. No tinc cap mena de dubte que si a la nostra Facultat es pensa en Toxicologia, es pensa en el Dr. Llobet.

Abans de incidir en alguns continguts del magnífic discurs que ens acaba de pronunciar el Dr. Llobet, passo a fer una petita glossa de la seva trajectòria vital i professional.

El Dr. Llobet, neix a la ciutat de Tarragona el 1953. Cursa els seus estudis de Farmàcia a la nostra Facultat on es llicencia el 1976, aconseguint el grau de Doctor en Farmàcia per la Universitat de Barcelona l'any 1983. L'any 1986 va guanyar la plaça de Professor Titular de bioquímica de la Facultat de Medicina, inicialment com a Secció de Reus de la Universitat de Barcelona, i posteriorment ja de la nova Universitat Rovira i Virgili fins a l'any 1997 en que va guanyar la plaça de Catedràtic d'Universitat de l'Àrea de Toxicologia, adscrivint-se a la Unitat de Toxicologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. El seu currículum professional es complementa en ser Farmacèutic Especialista en Anàlisis Clínics, havent desenvolupat la seva tasca al Servei de Laboratori del Hospital de Santa Tecla de Tarragona on va ser-ne Cap del Servei de 1982 a 1986. Cap del Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques de la Facultat de Medicina (URV). Sots director

del Laboratori de Toxicologia i Salut Mediambiental (URV) (1988-2004). Investigador Principal del grup de recerca consolidat en Toxicologia, des de la seva creació al 2005, i Codirector del Centre de Recerca en Toxicologia CERETOX UB/PCB, xarxa d'Innovació Tecnològica de la Generalitat de Catalunya en completen aquest perfil.

Un aspecte que el Dr. Llobet sempre destaca és el fet de la seva arribada a Barcelona on es troba per muntar, dit literalment, una Unitat docent. No és gens agosarat dir que el Dr. Llobet va crear del no res el que actualment és la Unitat de Toxicologia de la nostra Facultat.

Tant a la URV com a la UB, ha estat un partícip actiu en nombroses activitats de gestió universitària, Juntes de Facultat, Consells d'Estudis, de convenis amb Hospitals, de Titulació de Grau, etc.

La seva vocació docent s'ha posat de manifest en la seva implicació en la innovació docent. És membre del Grup consolidat d'innovació docent en Toxicologia: ORFILA (UB). I ha participat en diversos projectes d'innovació docent tant a nivell de la pròpia Unitat de Toxicologia, com institucionals de la Facultat de Farmàcia.

Ha efectuat diverses estades en Universitats i centres de recerca europeus i nord-americans: Universitat de Vanderbilt (Nashville, TN), Universitat de Tucson (AZ), Universitat Paul Sabatier i Unit INSERM 78 a Toulouse (FR), Universitat de Califòrnia a Davis, etc.

Les seves línies de recerca es centren en l'avaluació experimental de la toxicitat tant *in vivo* com *in vitro*, tenint com a cap principal d'actuació el de la reproducció i fertilitat/desenvolupament, en models com poden ser el peix zebra o el del cultiu d'embrions complets de rosegador del que ens ha donat una bona lliçó.

Juntament amb aquesta línia, altres vessants toxicològiques com pot ser el de la seguretat alimentària, analitzant el grau de contaminació química, de metalls, de contaminants orgànics persistents, etc. Han constituït també un motiu d'especial dedicació en la recerca del Dr. Llobet.

És autor d'uns 200 articles publicats en revistes internacionals indexades, havent presentat més de 170 comunicacions a congressos nacionals i internacionals. És i ha estat investigador principal o col·laborador tant en projectes de recerca públics com en contractes/convenis de recerca amb administracions i empreses privades: Generalitat de Catalunya (Departament de Salut i de Medi Ambient, Junta de Residus, Agència Catalana de Seguretat Alimentària), Entitat Metropolitana, Ajuntament de Barcelona, Ajuntament de Tarragona, Govern Andorrà, etc.

És Acadèmic corresponent de la Real Acadèmia de Medicina de Catalunya des de 1996, alhora que membre de: Associació Espanyola i Europea de Toxicologia i full membre de la Society of Toxicology de Nordamèrica.

Permeteu-me ara que faci algun comentari del discurs que acaba de pronunciar el Dr. Llobet.

Els darrers anys del segle XX, caracteritzats per un fort desenvolupament en el terreny industrial i tecnològic han dut, tal com ha dit el Dr. Llobet, ha un considerable augment de les fonts energètiques i, en el seu context toxicològic en la presència cada cop més gran de contaminants que necessàriament influiran en la salut i el benestar.

No hi ha dubte de que l'exposició a agents químics pot provocar alteracions en qualsevol de les etapes del desenvolupament. Cada cop sabem més respecte al paper de les exposicions prèvies a la concepció i la seva relació amb exposicions professionals paternes. Així, la síndrome de Prader-Willi, una deficiència congènita caracteritzada per hipotonicitat durant el període neonatal i, més endavant per obesitat i trastorns del comportament, cal associar-ho a l'exposició paterna als hidrocarburs. Tanmateix, l'exposició professional paterna a radiacions ionitzants s'ha associat a un augment en la incidència de defectes del tub neural i de leucèmies en la població descendent. És molt probable que alguns defectes d'etiologia avui en dia desconeguda impliquin un component genètic relacionat amb les exposicions paternes prèvies. L'associació perfectament establerta entre l'edat materna i l'absència de disjunció

cromosòmica que dona lloc a anomalies en el nombre de cromosomes, suggereix que les exposicions maternes a substàncies potencialment tòxiques, juguen també un paper del tot important. A mesura que augmenta el nostre coneixement del genoma humà, és possible que descobrim més defectes del desenvolupament secundaris a canvis mutagènics en l'ADN de gens aïllats o a canvis estructurals en porcions de cromosomes.

En parlar de toxicologia del desenvolupament en el marc de la Farmàcia o del medicament s'ha de fer esment obligat, com ho ha fet el Dr. Llobet en el seu discurs al cas de la talidomida, el veritable paradigma de la teratogènesi medicamentosa i el punt de partida de moltes de les normes reguladores a nivell internacional i de les que també ha fet esment en el seu discurs el Dr. Llobet. Malgrat que hi va haver un conjunt de nens afectats amb greus deformacions, sobretot amb amèlia i focomèlia, no cal oblidar l'elevat percentatge de mortalitat perinatal. De fet quan Wilson, el 1973, va establir els seus "principis generals de la teratologia", el primer d'ells parlava de que "les manifestacions finals del desenvolupament anormal són la mort, la malformació, el retràs del creixement o els trastorns funcionals".

És a dir, l'avortament espontani és la primera causa que cal tenir en compte a l'hora d'avaluar l'efecte teratogen ja que aquest es pot produir per diferents mecanismes i a través de diferents processos patogènics. És molt important el diferenciar entre el producte d'una concepció normal i l'anormal des del punt de vista d'anàlisi del cariotip en l'estudi de l'avortament espontani

El segon principi de Wilson relaciona la sensibilitat al desenvolupament anormal amb el moment de l'exposició, és a dir amb l'edat gestacional del producte de la concepció. Aquest principi ha estat del tot validat pel que fa a la inducció de malformacions i en alguns casos, com el de la talidomida explicat abastament pel Dr. Llobet en el seu discurs, es coneixen els períodes sensibles de l'organogènesi. La finestra de toxicitat d'exposició tant estreta per a la talidomida, va ser una de les causes de la seva difícil detecció en els estudis duts a terme per la companyia titular de la patent

Estudiar la toxicologia de la funció reproductiva, tal com ho fa el Dr. Llobet, comporta un seguit de dificultats afegides. A diferència de les funcions renal, cardíaca o pulmonar, per exemple, la funció reproductora es desenvolupa de forma intermitent. En conseqüència, les exposicions a tòxics poden interferir amb la reproducció encara que passin desapercebudes durant els períodes en que no es desitja la fertilitat. Això dificulta enormement la identificació de la toxicitat reproductora en l'ésser humà. Una altra característica exclusiva de la reproducció i derivada directament d'aquesta consideració prèvia, és que l'avaluació completa de la integritat funcional del sistema reproductor humà requereix que la parella vulgui aconseguir un embaràs.

El Dr. Llobet ha fet en el seu discurs una incidència especial en l'avaluació de la toxicologia reproductora. Si utilitzem la rata com a model animal, el protocol d'estudi teratogènic contempla normalment l'administració diària del compost a investigar del dia 6 al dia 15 de la gestació a fi i efecte de simular el consum per part d'una dona gestant durant els primers dos mesos de la gestació, és a dir el període d'organogènesi. Així es va fer per la talidomida i no es va poder determinar la potencial toxicitat del producte.

Les pressions socials i l'evolució del coneixement han fet que hagin sorgit nous models d'experimentació animal que s'allunyen encara molt més que el model del rosegador íntegre. Si bé es cert que els nous models dels que ens acaba de parlar el Dr. Llobet han estat validats per un nombre important de laboratoris i d'agències reguladores, no és menys cert que cada cop més cal plantejar-se si la distància evolutiva i genòmica entre l'ésser humà i el peix zebra per exemple, permet concloure una correlació de teratogenicitat en base als resultats obtinguts.

Si bé doncs, la toxicologia, com a ciència, resulta difícil de conceptualitzar ja que té molts camps d'actuació i, per tant, molts problemes que resoldre, és evident que cada cop més hi ha professionals toxicòlegs, com el Dr. Llobet, amb una molt bona formació i que seran capaços de enfrontar-s'hi. Hem de tenir un punt de partida que, al marge de plataformes culturals, ens permeti com-

prendre les substàncies químiques segons el seu grau de perillositat i, conseqüentment establir normes de seguretat adequades.

L'augment de la població mundial, i com a resultat, la necessitat de produir més aliments a un cost més baix, va dur a que els països productors intentessin augmentar les reserves d'aliments. Per aconseguir-ho, calia augmentar la producció i es van fer presents els plaguicides i fertilitzants. Aquests productes van sortir del món de la producció agrària per endinsar-se en altres àmbits topant-se de sobte amb la toxicologia.

Avui en dia en que tant es parla de l'ús indiscriminat de l'armament, caldria que paréssim compte amb la perillositat de tantes i tantes molècules, amb les que compartim el nostre "estat del benestar". Accidents com els de l'isocianat de metil a Bhopal (Índia) o de l'àcid fluorhídric a Texas (USA), succeïts a dos països amb diferent nivell socioeconòmic no es poden repetir. Els tòxics existeixen i cal que els coneguem però, sobretot, cal que no els usem de forma inadequada.

Quan he esmentat breument el currículum professional del Dr. Llobet he dit que era membre del Grup consolidat d'innovació docent en Toxicologia de la Universitat de Barcelona anomenat ORFILA. Orfila va ser precisament el metge espanyol de Napoleó pioner en el camp de la toxicologia. Amb molt pocs mitjans va investigar la presència de verins en els aliments que després havien de consumir el propi Napoleó i les seves tropes. Avui el Dr. Llobet amb molts més mitjans que Orfila, però amb molts menys dels que ell creu que farien falta, segueix investigant la presència de tòxics i els seus possibles efectes.

En acabar la meva intervenció voldria expressar de nou el meu agraïment personal a la Junta de Govern d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'ha encarregat contestar al discurs d'ingrés del Dr. Joan M. Llobet.

Ara és el moment de sol·licitar que l'Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya imposi al

Dr. Llobet la medalla d'Acadèmic de Número i li entregui el diploma corresponent, a la vegada que li demano al Dr. Llobet, quelcom que n'estic segur d'obtenir, la seva disposició a seguir treballant en favor de la Farmàcia i la Toxicologia catalanes en el si d'aquesta Reial Corporació.

Moltes gràcies.

