

Una nueva era en la reproducción humana Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010

En la actualidad a nadie asombra el hecho de que en el ambiente controlado de un laboratorio, sea posible unir un espermatozoide y un ovocito y que el embrión resultante de esa fusión se implante en el útero de una mujer. Es que este ha pasado a ser un método habitual, ya que se calcula que son varios millones los niños nacidos mediante la fertilización *in vitro* (FIV), que de eso se trata el procedimiento.

Por eso cuesta imaginar la revolución que produjo la Carta al Editor publicada en *The Lancet* el 12 de agosto de 1978 en la que los Dres. Patrick Steptoe y Richard G. Edwards describían en poco más de trescientas palabras el nacimiento de la primera criatura humana producto de la obtención de un óvulo de la madre, su fertilización fuera del organismo con un espermatozoide -en una cápsula de Petri a pesar de que se popularizó el nombre de "bebé de probeta"- y la reimplantación del embrión en el útero materno, 60 horas más tarde. Como resultado de ese procedimiento, decían los autores: "*Queremos informar que una de nuestras pacientes, una mujer casada nulípara de 30 años, dio a luz sin problemas y mediante una intervención cesárea realizada el 25 de julio de 1978, a una niña normal que pesó 2.700 gramos*".

Los contemporáneos de ese acontecimiento fuimos testigos del impacto que generó el anuncio que rápidamente ocupó el centro de la atención pública mundial. Entusiastas y detractores opinaban sobre la manipulación del inicio de la vida por parte del ser humano. Se abrían fronteras inesperadas al resultar posible intervenir en un proceso que, hasta entonces, parecía reservado al azar de la naturaleza. A más de tres décadas de aquellos días, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska ha decidido otorgar el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010 al fisiólogo británico Robert Geoffrey Edwards, uno de los responsables del nacimiento de aquella niña. Louise Joy Brown, tal es su nombre, es hoy madre de un hijo concebido naturalmente. Al otorgar el premio, la Asamblea Nobel destacó que "*las investigaciones de Robert G. Edwards han transformado por completo el campo de la medicina reproductiva y en la actualidad más de cuatro millones de niños han nacido gracias al descubrimiento de la fertilización in vitro (FIV), un avance que implica un cambio en el paradigma médico que ha permitido tratar diversos tipos de infertilidad*". El obstetra Patrick Steptoe, responsable junto con Edwards de ese hito fundamental de la medicina moderna, murió en 1988 a los 75 años.

Edwards nació en Manchester en 1925 y se graduó en ciencias en la Universidad de Gales. Comenzó su trabajo doctoral en la Universidad de Edimburgo en 1951, relacionado con el desarrollo de métodos para alterar el contenido cromosómico de los embriones de ratón, lo que le permitió adquirir una sólida formación en embriología y en fisiología reproductiva. Junto con quien sería su mujer, Ruth Fowler, logró inducir la maduración y la meiosis de los ovocitos de ratón *in vitro* en 1957. Tras perfeccionarse en California para ampliar sus conocimientos en biología molecular y genética, regresó a Londres, donde, luego de trabajar un par de años en temas relacionados con la inmunología, su interés regresó hacia la maduración de los ovocitos y la fertilización.

Ya desde la década de 1950 Edwards estaba interesado en el problema de la infertilidad, condición que afecta a más del 10 % de las parejas. Fue entonces que concibió que una posible alternativa era intentar la fertilización fuera del organismo, tema en el que había adquirido experiencia en animales. Fue así que se dedicó a investigar el control que ejercen las hormonas sobre la maduración de las células germinales femeninas, así como sobre el proceso de la ovulación.

Experimentos realizados inicialmente por Gregory Pincus en los EE.UU. en 1935 en ovocitos de conejo, luego continuados por otros investigadores, demostraron la posibilidad de realizar la FIV bajo ciertas condiciones. Pero las dificultades que planteaba el complejo proceso de fertilización en los seres humanos dificultaron los avances hasta comienzos de la década de 1960. Como resulta habitual, diver-

Los hallazgos independientes allanaron el camino para lograr la FIV. Entre ellos, cabe citar la capacidad de controlar el proceso de maduración del ovocito; la obtención de ovocitos en un estado de maduración en el que resultara posible su FIV; la posibilidad de activar a los espermatozoides *in vitro* así como de definir las condiciones que facilitarían la fertilización y el desarrollo embrionario inicial y, finalmente, el desarrollo de un método que posibilitara transferir los embriones en sus estadios iniciales al útero de la madre.

Los intentos de Edwards para lograr la maduración de los ovocitos humanos *in vitro* fracasaron durante algunos años. Considerando que los ovocitos de la especie humana debían tener algún rasgo peculiar, pudo demostrar que en ellos la meiosis se producía entre las 24 y las 48 horas, estableciéndose finalmente que ocurría a las 36 horas, un hallazgo que resultó ser clave.

Ya en la Universidad de Cambridge –donde trabajó desde 1963 y de la que es actualmente profesor emérito– refinó estas experiencias. Durante varios años Edwards intentó establecer las condiciones que permitieran activar a los ovocitos en reposo fuera del organismo. En 1965 sus esfuerzos se vieron recompensados cuando descubrió que los ovocitos humanos, a diferencia de lo sostenido hasta entonces, requerían 24 horas de incubación fuera del organismo para comenzar su proceso de maduración, etapa imprescindible para intentar la fertilización. El siguiente desafío era, precisamente, encontrar las condiciones que la promovieran. Adaptando los resultados obtenidos por uno de sus estudiantes, Barry Bavister quien trabajaba en esperma del hámster, Edwards demostró en 1969 que los espermatozoides humanos activados podían fertilizar a los ovocitos humanos madurados *in vitro*. Estaban dadas, pues, las condiciones básicas para intentar el desarrollo de un procedimiento destinado a tratar la infertilidad.

Sin embargo, hasta ese momento sólo se lograba que el ovocito se dividiera una vez, dando origen a dos células. Pensando que eso podía deberse al tiempo transcurrido fuera del organismo hasta conseguir su maduración, Edwards decidió usar ovocitos que la hubieran completado en el ovario. Pensó que si se los obtenía inmediatamente antes de la ovulación, los ovocitos podrían ser fertilizados alcanzando un mayor desarrollo. Fue entonces cuando, para resolver problemas técnicos que se presentaban para la obtención de ovocitos, reparó en un nuevo método, la laparoscopia, desarrollado entre otros por el ginecólogo Patrick Steptoe en el Oldham General Hospital, que permitía aspirar ovocitos desde el ovario. Edwards se puso inmediatamente en contacto con Steptoe iniciándose así una colaboración que les permitió demostrar en 1970 que era posible recuperar ovocitos maduros inmediatamente antes de la ovulación de mujeres infértiles tratadas con hormonas apropiadas. Efectivamente, Edwards logró estimular la maduración de los ovocitos recurriendo a la gonadotropina humana menopáusica y desencadenar la ovulación mediante la gonadotropina coriónica. Los ovocitos aspirados por Steptoe 36 horas después de esta inyección, estaban listos para ser fertilizados *in vitro*. Se comprobó que los ovocitos humanos eran capaces de madurar fuera del organismo y de ser fertilizados por un espermatozoide en esas condiciones. También fue Edwards el primero en demostrar que los ovocitos así fertilizados originaban embriones en sus primeros estadios. En sus palabras: *“La fertilización y el crecimiento embrionario in vitro resultaron excelentes. Fascinado, yo observaba la división de la célula hasta que entre cuatro y seis días contábamos con hermosos blastocistos que se desarrollaban en diferentes medios de cultivo. ¡Algunos llegaban a crecer hasta los 9 días! ¡Asombroso! Supe entonces que todo un campo se abría ante mis ojos.”* Ese párrafo está extraído de un detallado relato de su vida y del desarrollo de la FIV que hace el propio Edwards en oportunidad de recibir en 2001 el prestigioso Premio Lasker en los EE.UU².

Al cabo de muchos intentos destinados a ajustar la dosis de hormonas, puesto que ellas interferían con el desarrollo posterior, en 1976 lograron el primer embarazo que, por un defecto de implantación, no progresó. Recién en 1977 resolvieron los problemas técnicos que enfrentaban y se inició así una nueva era con el nacimiento de Louise a las 23:47 horas del 25 de julio de 1978. *“Nos decían de todo –recuerda Edwards– inmorales, poco éticos, deshumanizados”*. La magnitud del logro lo justificaba: por primera vez el ser humano era capaz de manipular su propia concepción.

A pesar de las encendidas discusiones ya comentadas, resultaba evidente que no habría marcha atrás ya que se había cruzado una frontera que parecía inconquistable. Estos procedimientos han avanzado de una manera vertiginosa, ya que cada vez es mayor el conocimiento en torno a los mecanismos básicos de los complejos procesos biológicos vinculados con las etapas iniciales del desarrollo y que

son rápidamente transferidos a la clínica. Tanto en la Clínica Bourn Hall que Edwards y Steptoe fundaron en Cambridge, primer centro mundial dedicado a la FIV, como en centenares de instituciones en todo el mundo, estos métodos se han ido perfeccionando y su seguridad se ha confirmado al comprobarse que los niños nacidos en estas condiciones han tenido un desarrollo normal y se reprodujeron sin problemas. Edwards recuerda la emoción de Steptoe, ya seriamente enfermo, cuando le comentó que en su clínica habían nacido 1000 bebés en ocho años.

Como era de esperar, el método despertó incredulidad entre sus colegas y oposición de las iglesias, los gobiernos y de la prensa. El mismo Edwards advirtió desde el comienzo los problemas éticos y culturales que planteaba la FIV y analizó de manera visionaria los desafíos futuros de la medicina reproductiva en un trabajo que publicó junto con el abogado David Sharpe³. Como ha sucedido reiteradamente en la historia de la ciencia, es este otro ejemplo del enfrentamiento de innovadores con conservadores. Es conocido el hecho de que los organismos oficiales que sostienen la ciencia en Gran Bretaña negaron todo apoyo a esas investigaciones, que continuaron con aportes privados, una historia que constituye un paradigma en este campo y que ha sido cuidadosamente analizada⁴.

La metodología desarrollada por Edwards tiene también implicancias para numerosos avances que se han producido en el campo de las células madres y del cáncer. Como cita la Asamblea Nobel, “*retrospectivamente, es sorprendente que Edwards no sólo pudiera responder a las críticas permanentes que se hacían a la FIV sino que también haya continuado sin detenerse en la prosecución de su visión científica.*”

Como lo señala muy bien Evelyn Strauss en oportunidad de la entrega del Premio Lasker: “*Robert Edwards enfrentó numerosos obstáculos científicos, culturales y éticos durante su carrera. Siempre encaró los dilemas morales con prudente reflexión y los científicos con espíritu creativo y dedicación.*”

Gracias a esa perseverancia, hoy el 2-3% de los recién nacidos en muchos países ha sido concebido por medio de las técnicas de FIV desarrolladas por Edwards y Steptoe, quienes han influido así en la vida de millones de personas infértiles a las que han dado la oportunidad única de procrear. Como lo destacan recientemente en un artículo periodístico los científicos españoles Carlos Martínez A. y Javier López Facal al analizar las resistencias que aún persisten en ciertos círculos ante estos avances en las que se han fundado críticas a la concesión del premio, “*si por algo puede ser criticado el Premio Nobel 2010 en Fisiología y Medicina, es por haber llegado tarde, como lo demuestra el hecho de que el compañero de R. Edwards, el doctor Steptoe, ya no vive para ver reconocido, al fin, el trabajo de ambos. En cualquier caso, uno esperaría que el hoy valetudinario doctor Edwards, quien, con seguridad, no va a enterarse bien del premio, recibiese el aplauso, el agradecimiento y la admiración de todo el mundo por su servicio a la humanidad. Al fin y al cabo, ya decía Hipócrates aquello de que ‘donde hay amor a la ciencia médica, hay amor a la humanidad’ y el hoy flamante premio Nobel parece haber demostrado su amor por ambas cosas, por la medicina y por la humanidad*”⁵.

Guillermo Jaim Etcheverry

e-mail.: jaimet@retina.ar

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
2. Edwards RG. The bumpy road to human *in vitro* fertilization. *Nature Medicine* 2001; 7:1091-4.
3. Edwards RG, Sharpe DJ. Social values and research in human embryology. *Nature* 1971; 231: 87-91.
4. Johnson MH, Franklin SB, Cottingham M, Hopwood N. Why the Medical Research Council refused Robert Edwards and Patrick Steptoe support for research on human conception in 1971. *Hum Reprod* 2010; 25: 2157-74.
5. Martínez-A C, López Facal J. El embrión y sus circunstancias. *El País* (Madrid), Noviembre 9, 2010.