

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE GRANADA

ACERCA DE MONSTRUOS, EVOLUCION Y YEMAS DE HUEVO

## DISCURSO

PRONUNCIADO POR EL ILMO. SR.

**DON FRANCISCO NOGALES FERNANDEZ**

EN SU RECEPCION ACADEMICA

Y

## CONTESTACION

DEL ILMO. SR.

**DON MIGUEL GUIRAO PEREZ**

EN LA SESION CELEBRADA EN EL SALON DE ACTOS DE LA REAL  
ACADEMIA DE MEDICINA  
EL DIA VEINTIDOS DE ABRIL

SILLÓN  
Nº  
41



GRANADA

1993

DISCURSO DE INGRESO A LA REAL  
ACADEMIA DE MEDICINA DE  
GRANADA.

Excmo Sr. Presidente del Instituto de Academias de Andalucía  
Excmo Sr Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina  
Excelentísimos Señores y Autoridades Académicas,  
Ilustrísimos. Señores. Académicos,  
Señoras y Señores, queridos amigos:

El hecho de ser recibido en esta Academia representa un alto honor, el cual agradezco a los ilustres académicos. Formar parte de una Academia supone reconocimiento a una labor y el privilegio de participar de una institución vertebrada inter pares, cuyos miembros han alcanzado altas cotas de conocimiento.y unida por un cúmulo de experiencias, tanto científicas como humanas. Las Academias son afortunadamente un activo remanso alejado de los actuales aspectos negativos de las instituciones universitarias y profesionales tales como son la presión política partidista ó sindical, la excesiva funcionarización, la invertebración y desorientación en sus fines y contenidos generales y altruistas, hechos que al final solo conforman, por desgracia para este país, tan necesitado de élites de pensamiento y técnicas, estructuras mediocres y autocomplacientes, poco leales por fin, con su misión social de transmisión del conocimiento

En estos momentos de júbilo, la reflexión sobre aquellas personas que intervinieron en la formación de mi trayectoria científica es obligada; en un evento como este es imperativo homenajear a aquellos que, con su diario ejemplo y brillante ideación supieron crear un hilo conductor sobre el que se conformaron las vocaciones y normás de vida de sus discípulos. Maestros no en el mero sentido técnico sino en el aspecto más sublimado de la pedagogía: el ser capaces de conformar de modo duradero y por autoconvencimiento conductas frente a la vida. En primer lugar, tengo la fortuna de ser

hijo de un maestro de maestros, el Dr. Nogales Ortiz, una persona bondadosa y sencilla, académico en el sentido más puro y antiguo, liberal y digno. D. Francisco, para todos sus innumerables discípulos, que aunque nunca llevó el título de profesor por nómina, lo llevó como Dom, dómine ó señor de las universidades tutoriales inglesas y si me apuran, como maestro escolar, pasando por su diario trabajo tres generaciones de Profesores de Ginecología y Patología. En el desolado páramo de la Anatomía Patológica de la postguerra, la figura de don Francisco fué la de una persona capaz de interpretar al microscopio la función y establecer las correlaciones anatomoclínicas que la histopatología española de entonces, que anclada en la mera descripción técnica-histológica y alejada casi despectivamente de la realidad del enfermo, fué incapaz de proveer a los clínicos y por tanto, cumplir el objetivo final de todo médico: el alivio ó curación del paciente.

La imagen y dimensión de un patólogo se crea como respuesta a una necesidad clínica: En el Allgemeines Krankenhaus de la Viena del XIX, Skoda sin Rokitsansky ó viceversa jamás hubiesen podido ser figuras seminales de la medicina, y en este caso, el motor intelectual del patólogo fué otro gran maestro de maestros: el Profesor Botella Llusía quien supo crear en nuestro país un único marco científico y humanístico, síntesis de las escuelas germánica y marañoniana aunando el rigor con la creatividad y realizando una enorme proyección internacional de la Ginecología española, inaudita en aquellos tiempos. La presencia de D. José, en paralelo con la figura de Don Carlos Jimenez Díaz, fué iluminadora en el campo de la Medicina Española en el panorama científico de la postguerra. Así pues, tuve la suerte pues de poder formarme como ginecólogo durante tres años en una excelente escuela anatomoclínica, pionera en

la aplicación de las nuevas tecnologías y conceptos. Mi vida profesional tras este corto periodo de tiempo, tomó, sin embargo, un giro hacia la Anatomía Patológica General, impulsado por el deseo de profundizar en la morfología y biología básica y así, pude acceder a realizar una formación de anatomopatólogo en la Fundación Jiménez Díaz, un lugar donde sabía converger lo mejor de las distintas especialidades médicas en aquel irrepetible ambiente de enormes ilusiones del comienzo de los 70, donde desde el punto de referencia de nuestra formación, nos sentíamos protagonistas, yo diría que casi mesiánicos, de una misión renovadora y afortunadamente bastante iconoclasta de las ciencias clínicas. El ambiente intelectual de progreso en la ciencia y la calidad de servicio a la comunidad configurados por Don Carlos, tuvo como una de sus consecuencias la creación del Departamento de Anatomía Patológica de la Fundación como centro clave de un Hospital moderno. Los Drs. Oliva y Navarro, fueron los llamados a vivir esa aventura. La genial personalidad y entusiasmo del Profesor Oliva y la bondad e intuición diagnóstica del doctor Navarro, fueron sin duda alguna responsables de la creación de la Nueva Anatomía Patológica Española, que críticamente rompió con los moldes exclusivamente histopatológicos y cajalianos para adecuarse a la realidad del enfermo como respuesta a las exigencias que les obligaba una excelente concepción clínica.

Tras terminar mi residencia, una serie de felices coincidencias me llevó a la Universidad de Colorado al lado de los profesores G. B. Pierce y S. G. Silverberg. Del primero, figura clave en la moderna oncología celular, al enunciar la teoría de células madre en el origen del cáncer, y varias veces propuesto para el premio Nobel, conocí la belleza de una ideación científica lineal y elegante. Del segundo, la capacidad de sintetizar y ver siempre el lado dinámico de la Patología.

Con ellos accedí a las grandes publicaciones y conformé una disciplina de trabajo.

Sin existir ningún tipo de presiones del entorno e incluso sin conocerme personalmente, el profesor Hugo Galera, entonces reciente catedrático, tuvo la generosidad de llamarme para participar en un desafío tal como fué la formación de un nuevo Departamento Universitario de Anatomía Patológica en Sevilla. En aquellos años al lado de Hugo y teniendo como compañero al excelente Alfredo Matilla, compartí y aprendí muchas ilusiones, amor por el trabajo de calidad, vitalismo, sentido del humor y autocrítica.

Todos mis maestros y amigos me enseñaron la importancia de tener un pensamiento original, y esa provocación y desafío hicieron fijar mi curiosidad en un grupo particular de tumores: aquellas neoplasias monstruosas ó *teratomas* (τερατος: monstruo) por lo que suponen de distorsión de la imagen corporal y cuyo ejemplo más característico y habitual es el quiste dermoide del ovario; sorpresas biológicas que contienen la mezcla anárquica de estructuras tales como cabellos, dientes y los tejidos más insospechados, tales como rudimentos oculares, intestino e incluso neuronas<sup>1</sup>, a las que no negaría yo la capacidad funcional, incluso pensante. La explicación de esta ensalada de tejidos, e incluso órganos (figura 1), sin aparente propósito, radica en la capacidad inmensa y pervertida de diferenciación de la célula madre germinal (primitive germ stem cell)

<sup>1</sup> Nogales F. F. y Aguilar D. 1983. Neural tissues in teratomas. En: The Biology of Teratomas. Damjanov I. Solter D. Knowles B. (editores). Humana, Clifton.

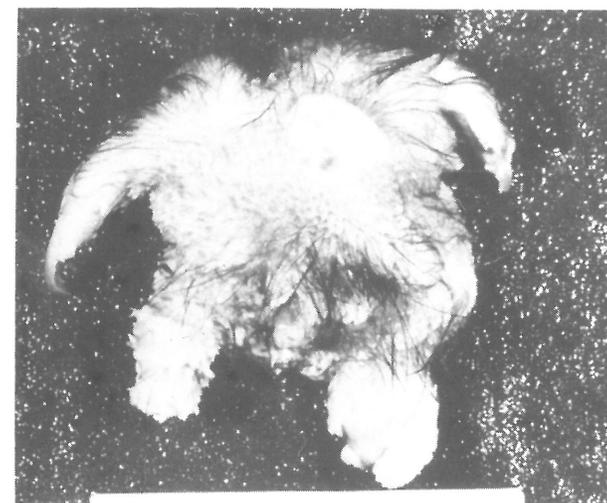
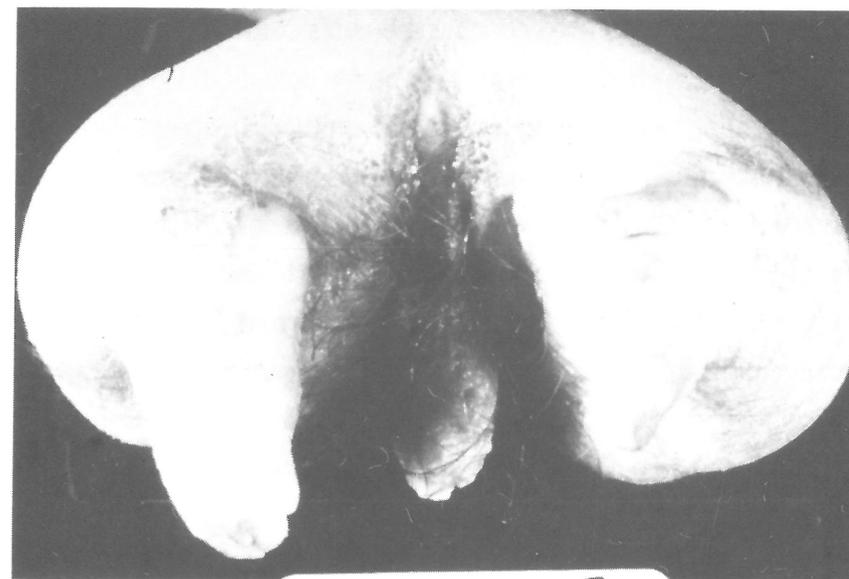


Figura 1: Dos teratomas ó tumores monstruosos, encontrados en quistes de ovario de dos mujeres de 17 y 23 años respectivamente. Observe la caricatura del esquema corporal (pies, brazos, uñas). Este tipo de teratoma es llamado homúnculo (hombrecillo).

que un día nos originó a cada uno de los seres vivos pluricelulares. La célula germinal, que coloniza las gonadas como plasma transmisor de la vida, lleva en su programa genético la potencialidad y capacidad de desarrollar todos nuestros órganos e incluso la claves de nuestro comportamiento ulterior. Si aceptamos que existen tumores derivados de esa misma célula y que si algo caracteriza a los mismos es la anarquía, no es extraño, por tanto, que los tumores de células germinales representen una concepción arquitectural desorganizada de la diferenciación y relaciones de numerosos tejidos. Así en un teratoma veremos convivir los bronquios en inmediata vecindad con las neuronas cerebelosas, las neuronas corticales del cerebro al lado del páncreas, células melánicas en el seno del tejido renal, etcetera. A veces incluso hay auténticos órganos perfectamente conformados tales como tiroides ó estómago, este último incluso, y esto es ya rizar el rizo de forma casi surrealista, incluso con úlceras pépticas<sup>2</sup> Ante estos hallazgos, el nombre de *monstruo* es ciertamente apropiado. Valga como muestra del inocente asombro científico, el comentario de la primera descripción morfológica de Scultetus<sup>3</sup> en 1658: *Atrocissimum facinus*; atroz suceso.

A lo largo de los siglos, no es extraño que el hallazgo de estos tan grotescos fenómenos naturales hayan sabido excitar la irreprimible curiosidad e imaginación del ser humano. En la biblioteca real de Nínive excavada por Layard<sup>4</sup> a finales del siglo pasado existe una

---

<sup>2</sup> Sahin A. A. et al; 1990. Spindle cell nodule and peptic ulcer in a fully developed gastric wall in a mature cystic teratoma. Arch. Pathol Lab Med 114: 529-531.

<sup>3</sup> Scultetus J. 1658. Trichiasis admiranda sive morbus pilaris mirabilis. M. Ender. Nürnberg.

<sup>4</sup> Crawford H. 1991. Sumer and the Sumerians. Cambridge University Press. Cambridge.

tableta cuneiforme con uno de los escritos médicos más antiguos conocidos<sup>5</sup> (2000 a.C.) referente a las sesenta y dos malformaciones del recién nacido: uno de estos aforismos dice: "*cuando una mujer da luz a un niño con tres pies, dos de ellos en su posición normal y el tercero situado entre los mismos*, (el tercer pie posiblemente corresponde a un teratoma sacro) *habrá gran prosperidad y felicidad en el país.*" Posiblemente en mi caso particular, esto haya sido cierto. Sin duda, estos tumores han sido siempre para mí una fuente de asombro, curiosidad, divertimento y creatividad, quizás lo mejor que le puede ocurrir a alguien que se interesa y vive de la ciencia.

Nuestros tumores monstruosos atrajeron siempre sana y otras no tan sana curiosidad; entre esta última valga citar las interpretaciones pseudoteológicas por las que se suponía el origen de estos tumores como una lógica y reprobable consecuencia de relaciones sexuales de niñas y mujeres jóvenes con incorregibles íncubos, diablos de los bosques con un comportamiento idéntico al de los sátiros mitológicos, ó más rebuscadamente, como un proceso de autofecundación en vírgenes tras malos pensamientos y deseos reprimidos, así implicando una mal guiada culpabilidad. Similares conceptos pseudocientíficos dieron lugar a la hipótesis de origen de "foetus in foeto" (feto dentro de un feto), que estuvo, inexplicablemente, en boga hasta bien entrado este siglo. A pesar de esto, aún lejos estaban de saber esos anónimos moralistas que por casualidad habían parcialmente acertado, si no en el componente moral de la historia, pero sí en lo más básico de la biopatogénesis celular del proceso. Hoy sabemos que gran parte de estos tumores se originan mediante procesos de partenogénesis, es decir, el proceso

---

<sup>5</sup> Wheeler J. E. 1983. History of Teratomas. Op. Cit.<sup>1</sup>.

de fecundación femenina sin el concurso del varón, al igual que el mito clásico de Atalanta de Calydon, la virgen cazadora, único miembro femenino de la expedición de Jason y los Argonautas, que concibe por sí misma a su hija Partenope<sup>6</sup>. Les recuerdo que la partenogénesis es un proceso de reproducción asexual que frecuentemente ocurre en algunas especies animales tales como insectos, aunque también tiene cierta difusión en algunos vertebrados como, por ejemplo, los reptiles. Hoy sabemos que este proceso, en su versión neoplásica, es el responsable de gran parte de los tumores monstruosos. La activación partenogénica ó autofecundación, que tiene lugar en las ovogonias y posiblemente en las espermatogonias, determina un crecimiento tumoral que olvida las reglas de las relaciones originales y realiza, lo que llama mi maestro Pierce: "*una caricatura de la embriogénesis y somatogénesis*"<sup>7</sup>. Para comprender, aunque sea de modo somero, los trazos de esta caricatura, no tenemos más remedio que acudir al modelo original, es decir la embriogénesis y somatogénesis normal para poder así conocer la morfología y dinámica de estos fascinantes tumores.

Los procesos de organización de los primeros momentos del desarrollo en las distintas especies comienzan a atraer a los biólogos moleculares; hoy sabemos que estos procesos implican el funcionamiento secuencial de unos genes organizadores, los llamados "genes homeobox" u homeóticos, que van dictando progresiva y secuencialmente instrucciones químicas conducentes a determinar la topografía, relaciones y diferenciación de los primeros órganos, así como establecer las primeras interacciones de

---

<sup>6</sup> Graves R. 1963. The Greek Myths. Pelican. Londres.

<sup>7</sup> Pierce G.B. 1980 Cancer: a Problem of Developmental Biology, Prentice Hall Nueva York

funcionamiento. La misión de estos genes ya fué genialmente intuída por Spemann con su concepto de organizadores. Si hacemos abstracción de la dinámica molecular de estos genes, por lo demás magníficamente estudiados en sistemas experimentales relativamente simples como la mosca *Drosophila*, debemos decir que tras muchos años de experiencias y análisis embriogénicos comparados reflejados en toneladas de letra impresa, aún conocemos mal la secuencia de los hechos que ocurren en los primeros momentos del desarrollo humano previos a la organogénesis. Valga como muestra la anécdota en la que dos investigadores de alta calidad y conocimientos tales como Heuser y Streeter<sup>8</sup> interpretando al mismo tiempo un idéntico material proveniente de la fundación Carnegie de Embriología referido a los primeros estadios del desarrollo, arribaron a conclusiones totalmente divergentes, llegando incluso a negarse a firmar juntos el artículo final. Así pues, no hay acuerdo, incluso hoy día, aún entre los embriomorfólogos a cerca de muchos de los eventos del desarrollo primario en el hombre. Este desacuerdo, contribuye a malinterpretar algunas situaciones presentes en la biología de los tumores que reproducen anárquicamente esta etapa del desarrollo: los teratomas.

Si estos tumores monstruosos son mera caricatura del proceso de organogénesis normal, debemos introducir algunos conceptos básicos de la misma: la masa celular resultante de los primeros fenómenos de proliferación del huevo fecundado (mórula) es homogénea y sin caracteres particulares en su forma. A partir de ese momento, las células de esta masa guiadas por las señales químicas de los genes de diferenciación, van a optar por mutarse en territorios

---

<sup>8</sup> Heuser C. H., Streeter G. L. 1941. Development of the Macaque Embryo. Contrib. Embryol. Carnegie Instit. 29:15-55

formadores dando lugar inicialmente a dos órganos de relación importantísimos para realizar intercambios con la madre: la placenta y el saco vitelino. Estas dos estructuras de mediación son las primeras en diferenciarse y se verán seguidas en la secuencia temporal, casi simultáneamente, por la formación del ectodermo, estructura que dará lugar a los tejidos de más alta primacía biológica tales como el tejido nervioso y la piel. Los tumores teratoides, como caricatura que son, reproducen esta secuencia primaria de la formación de órganos, es decir, placenta, saco vitelino y estructuras nerviosas. De estas diferenciaciones, nos vamos a centrar, tras esta necesaria disgresión, en una que ha sido objeto de gran parte de la dedicación de nuestra trayectoria científica: el saco vitelino y los tumores que le caricaturizan y que serán el tema central de esta presentación.

Es curioso que los órganos primarios de relación: placenta y saco vitelino sean órganos temporales, unidades funcionales solamente activas durante un cierto período de tiempo y que una vez cesado su cometido, desaparecen. Así pues son órganos desechables y aparentemente (y con ello siento desilusionar a los ecologistas) no reciclables y de un solo uso. Ciertamente tenemos que tener en cuenta el hecho innegable que la naturaleza no permite pérdidas de espacio, tiempo y energía que podrían ser dedicados a otras tareas necesarias para la formación del embrión, por lo tanto, la temporalidad de dichos órganos representa un modelo de eficacia análogo a los cohetes que van desembarazándose progresivamente de sus varias fases hasta llegar al destino final. La Evolución, como plan maestro de la vida en la Tierra, lleva una gran cantidad de tiempo perfeccionando el proyecto de órganos desechables mediante experimentos naturales ya de carácter fortuito y casi lúdico, con distintos experimentos y vías

fallidas tales como propone Gould para explicar las asombrosas formas de los fósiles de las pizarras bituminosas de Burgess<sup>9</sup>, ó bien sea a través de una Evolución azarosa sin aparente propósito final, paradoja esa del relojero ciego de Dawkins<sup>10</sup>.

Está claro que el experimento de la desechabilidad comienza como solución eficaz mediante la creación del huevo como una unidad de crecimiento autocontenida como es el caso de los huevos acuáticos y ulteriormente aquellos con cáscara (cleidóticos), que dejados a su propia suerte, pero producidos en gran número permiten aumentar las posibilidades del éxito reproductivo. Un avance evolutivo sería preparar un medio ambiente ideal, propicio y regulado proveyendo un sitio adecuado especial para su desarrollo. Este es el caso de los huevos anidados, sea ello en lugares inhabituales tales como la piel ó la vejiga de algunos batracios (Pipa) ó bien en un claustro materno especializado para rodear de un medio ambiente estable que facilite el crecimiento tal y como es el caso en la mayor parte de los mamíferos.

La **yema** es una elegante solución al proceso inicial de crecimiento proporcionando alimento para el embrión en desarrollo. Es casi seguro que esta solución ocurrió como consecuencia de los experimentos realizados tras la explosión postcámbrica de las especies y las primeras en poseerlo fueron los invertebrados con simetría bilateral ó radiada tales como los trilobites y equinodermos. Estas características fueron mejoradas y heredadas por los cordados y vertebrados que se originaron en el período Ordovícico. Con gran seguridad, los primeros vertebrados, los peces agnatos (sin mandíbula) primitivos y los ulteriores, los peces del Silúrico y

---

<sup>9</sup> Gould S. J. 1989. *Wonderful World*. Penguin, Londres.

<sup>10</sup> Dawkins R. 1990. *The Blind Watchmaker*. Penguin, Londres.

Devónico<sup>11</sup>, (entre hace 450 y 300 millones de años) ya poseyeron un sofisticado sistema de crecimiento ovíparo, que como es lógico, implica la presencia de una yema ó saco vitelino. La diferencia en la mejora del diseño de la yema a lo largo del curso de la Evolución es evidente: según se hace más complejo el crecimiento embrionario de cada especie, más abundante y complicada es la estructura y composición de la yema: así en huevos de animales marinos, esta estructura es relativamente simple alcanzado la mayor elaboración en las modernas aves, actuales descendiente de los dinosaurios. En los huevos placentarios de los mamíferos, este órgano pierde su original significado de yema ó fuente de nutrición, al existir una nutrición materna continua. Salvado este escollo el ahora llamado saco vitelino adopta otros nuevos papeles, algunos quizá insospechados.

Observar los cambios morfológicos del embrión durante el primer trimestre de la gestación es recapitular hasta cierto punto la Evolución de las especies animales. Esta simple observación ya fué realizada por el biólogo pre-darwiniano von Baer que en un tratado de embriología escribe: "*Obran en mi posesión dos pequeños embriones conservados en espíritu de alcohol a los que olvidé poner en el frasco su correspondiente etiqueta. Podrían ser lagartijas, pájaros e incluso mamíferos, ya que tan completo es el parecido de la formación de la cabeza y tronco*". Este hecho nos lleva a reconsiderar superficialmente la ya antigua teoría de Ernst Haeckel<sup>12</sup> por la cual la ontogénesis, es decir, la formación del ser, recapitula la filogénesis, es decir la formación de las especies. Esta, hoy desechada, teoría

<sup>11</sup> Dobzhansky R., Ayala F. J. y otros. 1977. Evolution. W H. Freeman. San Francisco.

<sup>12</sup> Haeckel E. 1866. Der Stammbaum der Organismen. Jena.

solo posee un gramo de verdad, e implica que las novedades de la Evolución solo son añadidas en los últimos momentos del desarrollo.

Esto, sin embargo, representa de modo real el llamado proceso de paidomorfosis, mediante el cual las líneas evolutivas evitan una excesiva especialización y el consiguiente uso excesivo de energía en una época temprana, para utilizar un procedimiento más económico desde el punto de vista ergogenético. La paidomorfosis ocurre en líneas biológicas de alto éxito evolutivo con extensa irradiación adaptativa. O'Rahilly, director de la Fundación Carnegie de Embriología y quizá el embriólogo actual con mayor experiencia en primeros estadios del desarrollo, ascribe características fisiológicas de vida acuática al embrión humano en los primeros momentos del desarrollo, paralelas a las experimentadas por las especies marinas. No es extraño por tanto, que en las primeras cuatro ó cinco semanas de vida, el embrión humano disfrute de un enorme saco vitelino y esté rodeado de un ambiente materno con escasa cantidad de oxígeno muy similar al del agua del mar. Recientemente, mi buen amigo Jean Hustin ha demostrado que durante las primeras semanas de vida del embrión, tanto la presión de fluidos como la concentración de oxígeno son fisiológicamente muy bajas hasta que no se crea el espacio intervilloso de la placenta, hecho que ocurre una vez sobrepasados los estadios iniciales del desarrollo. Si las presiones de fluidos y oxígeno suben, ocurre el aborto.

El saco vitelino humano desde los primeros momentos de la gestación, hasta la sexta semana es el órgano de relación más importante, pero solo hasta el momento en que la placenta entra en funcionamiento como órgano de relación definitivo de la gestación. Si suponemos, con innegable y quizá erróneo antropocentrismo, que

nuestra especie representa una cumbre de la Evolución dentro de los vertebrados, (aunque personalmente pienso que otras especies tales como las hormigas <sup>12</sup> con su maravillosa especialización, variedades, número y dispersión geográfica, tienen tantas razones para pretender lo mismo), sería conveniente analizar como este órgano desechable, el saco vitelino, ha ido adquiriendo papeles cada vez más complejos y versátiles entre los mamíferos, siempre dentro del concepto de ahorro presente en la Evolución, los cuales han ido desechado progresivamente el papel nutritivo del saco vitelino como yema sostenedora. Solo los monotremas (Prototheria) (el ornitorrinco ó platipus y el equidna), los más primitivos de los mamíferos, retienen el carácter de huevos con yema nutritiva todavía y lo hacen, sin duda, con un éxito evolutivo escaso, ya que son especies muy limitadas en su hábitat y variedad.

El saco vitelino, como decíamos, por una primacía evolutiva, es la primera membrana fetal en formarse en todos los mamíferos. En muchas especies es el único órgano de relación fetomaterno y en otras es un íntimo aliado de la placenta. Curiosamente, es el órgano fetal que en su desarrollo, estructura y función es el más variable entre las distintas especies de mamíferos. Este hecho posiblemente indica una adaptación radiada basada en un diseño común adaptado a distintos tipos de requerimientos del crecimiento según la especie; así en los animales de laboratorio mejor estudiados, los ratones y ratas (Myomorfos) y cobayas (Caviomorfos), la placenta y el saco vitelino son prácticamente la misma cosa ya que duran hasta el final de la gestación y constituyen el órgano primordial de intercambio fetomaterno.

---

<sup>12</sup> Hölldobler B. Wilson E.O. 1990 The Ants Springer. Nueva York

Se puede decir que en cada especie de mamífero el saco vitelino juega un papel especial. Por ejemplo, en las musarañas del género Blarina, el saco vitelino forma un hematoma donde se degrada la sangre materna, se fagocita y su hierro es exportado al feto en crecimiento; aquí el saco de la inocua musaraña se convierte en feroz y vampírico Nosferatu, mientras que por el contrario, en los verdaderos vampiros (Desmodus rotundus) el saco vitelino es una dulce estructura exclusivamente alimenticia y glandular, con alto contenido en azúcares (glucógeno) y proteínas destinados a alimentar al embrión.

La misión primaria de este órgano en sus momentos más tempranos es la formación de las células que van a perpetuar a la especie, que, una vez formadas aquí van a emigrar a las gónadas para permanecer ahí hasta el momento de la fecundación. No hay duda por tanto, que al cumplir tan importante misión la Evolución le concede una innegable responsabilidad.

Otros papeles fundamentales, cualquiera sea la forma adoptada en la mayoría de los mamíferos, es sin duda la primera formación de la sangre, la hematopoyesis primaria. En todas las especies es la primera fuente de glóbulos rojos; así este órgano atesora pues el secreto de formar las primeras células capaces de fijar y distribuir el oxígeno en su recuerdo evolutivo de hace cientos de millones de años. El proceso, sin embargo, es temporal en casi todas las especies, ya que una vez creada la simiente sanguínea de los primeros clones de glóbulos rojos, que colonizará el hígado y después la médula ósea del embrión, dejará de producir células hematopoyéticas, repitiéndose otra vez la lección de diseño de ahorro en espacio y energías. Otras dos funciones más son relativamente

constantes dentro del saco vitelino de los mamíferos: la respiratoria y la hepática; la primera como una función casi pulmonar se reconoce sobre todo brevemente en el caballo. En el cerdo, carnívoros, roedores y primates, el saco vitelino adopta una histología de tipo hepático ya que su perfil proteico es totalmente asimilable al del hígado definitivo, se comporta, por tanto, como un hígado temporal que de modo interino cubre la función de producción de proteínas de transporte y atesoramiento de azúcares hasta que el hígado definitivo se conforme. Esta es, otra vez, una solución rápida y elegante para rellenar un vacío fisiológico.

En general, podemos decir que muchos de los mamíferos no primates desarrollan un saco vitelino íntimamente asociado a la placenta (placenta coriovitelina) para realizar el intercambio fetomaterno, adoptando papeles vicariantes de órganos responsables de: la circulación, función respiratoria y función hepática, que al fin y al cabo representan los mecanismos vitales vegetativos más importantes de mantenimiento de los seres vivos. Una vez desarrollados en el embrión los mecanismos autónomos correspondientes, el órgano se desecha. En todas las especies asimismo, el saco vitelino es uno de los primeros órganos formados antes de la implantación y dotado de una actividad sintética especial que posiblemente influya en la capacidad de implantación y la mantención del concepto durante la parte inicial de la vida embrionaria.

Si el saco vitelino ha sido exhaustivamente estudiado en los animales habituales de laboratorio, en los primates poseemos relativamente poca información sobre este órgano, esto se debe sin duda a la dificultad de reproducirse en cautividad de la mayor parte de

las especies de primates. Solo los primates más evolucionados, es decir los simios del viejo mundo son portadores de un saco equivalente al de la especie humana. Hemos de recordar que la similitud genética de la secuencia de ADN con nuestro pariente más próximo, el chimpancé, es del 97-98% de identidades, mientras que con otras especies de monos y simios son de solo de 88% con los monos del nuevo mundo y apenas de 75% con los primates más primitivos: los lemures (Prosimios y Cercopitecoides)<sup>13</sup>.

Nos podemos centrar ahora tras estos circumloquios, en el órgano vitelino de la especie humana, objeto de una de nuestras líneas de trabajo. Sin duda alguna, este es el órgano humano peor estudiado de todos, y puedo constatar esta afirmación estudiando bibliométricamente el número de trabajos acerca de su estructura normal y sus alteraciones. Así vemos que desde el final del siglo XIX hasta el año 1990 apenas se pueden encontrar unos treinta trabajos publicados de cierta calidad. ¿Que razones hay detrás de este desinterés? Posiblemente estas sean dos: la dificultad de obtener, por razones deontológicas, material humano en condiciones ideales, ya que este material supone interrumpir de modo planeado el embarazo y, en segundo lugar, el prejuicio de muchos investigadores, que por simple inercia, consideran a esta estructura como vestigial. Puedo comprender la primera, pero la segunda no responde a un planteamiento biológico científico ya que si no, ¿porqué dedicaría la Evolución tanto espacio y tiempo a algo inútil? Yo les demostraré que esta objeción es incierta. Curiosamente, solo comienza el interés en este órgano cuando la palabra mágica de *cáncer* empieza a relacionarse

---

<sup>13</sup> Diamond J. 1981. The Decline and Fall of the Third Chimpanzee. Vintage. Londres.

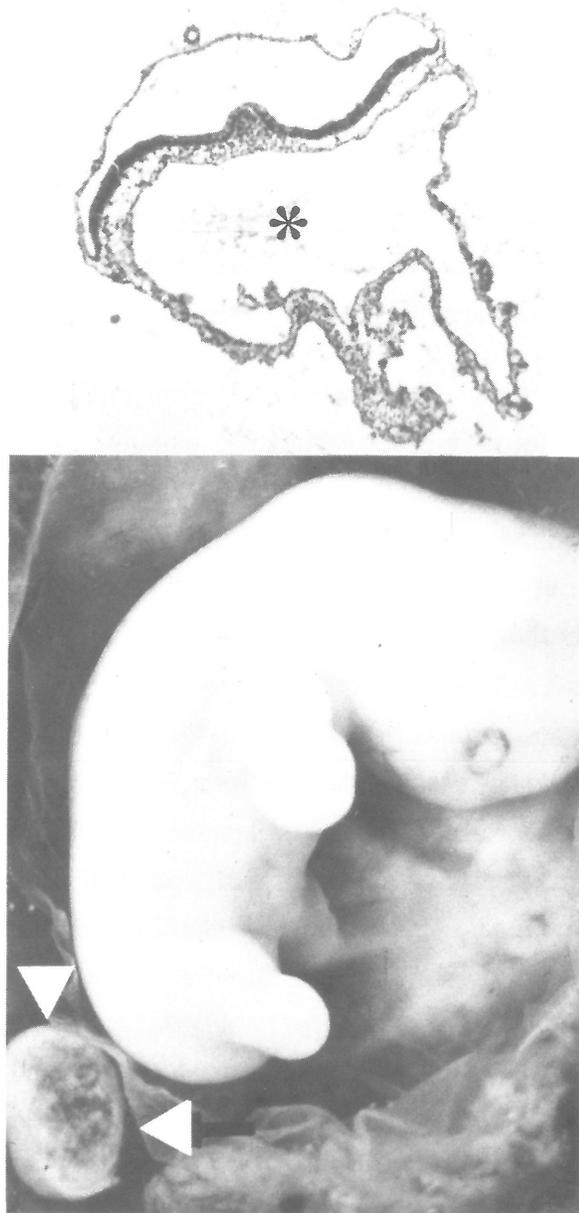


Figura 2: Cavidad vitelina (\*) en embrión de 15 días (superior). Embrión de 7 semanas con saco vitelino (flechas).

con el protagonista de este discurso<sup>14</sup> y cuando la tecnología de ultrasonidos permite visualizar en el embarazo en fechas muy tempranas a este órgano. A partir de esas dos correlaciones comienza a crearse una bibliografía acerca de unas de las pocas fronteras inexploradas de nuestra anatomía y fisiología. Entrar en este campo le produce a uno una cierta sensación de pionero, de poder adentrarse en alguno de los pocos jardines secretos que tiene todavía la morfología tradicional.

Solo la similitud con los procesos de desarrollo en primates disponibles tales como el mono Rhesus y babuino y el estudio de productos de fertilización "in vitro" han permitido en fechas relativamente recientes saber que el blastocisto antes de implantarse en la cavidad uterina tiene ya un saco vitelino al que llamamos saco primario (Figura 2) cuyo volumen constituye los dos terceras partes del embrión. El techo de esta cavidad está compuesto por un revestimiento al que llamamos endodermo primitivo, responsable de la formación de pulmones, sistema digestivo e incluso de órganos endocrinos como el tiroides y el páncreas. Este tejido está separado por apenas unas cuantas filas de células del tejido que nos hace diferentes de los demás especies: el sistema nervioso. A expensas de ese saco primario se forma el auténtico saco vitelino secundario los días catorce a dieciseis postconcepción e irá progresivamente independizándose hasta formar una pequeña esfera de 6mm unida al embrión mediante un tallo que flota libre en la cavidad gestacional (Figura 2). Este órgano irá creciendo hasta llegar a una máxima funcionalidad a la sexta semana. A partir de la semana octava tras la

<sup>14</sup> Nogales F. F. y cols. 1977. Yolk Sac Carcinoma, Ultrastructure and Histogenesis of Gonadal and Extragenital Tumors in Comparison with the Normal Human Yolk Sac. *Cancer* 39:1462-1474

última regla, el órgano se atrofia progresivamente hasta formar hacia la undécima semana, al final del primer trimestre de la gestación, la primera cicatriz fisiológica de nuestra existencia. Esta cicatriz se adhiere a la cara fetal de la placenta y será expulsada con la misma en el momento del parto. La única huella de este órgano será el divertículo de Meckel del intestino delgado. Su ciclo vital apenas ocupa pues diez semanas, las más importantes de toda nuestra vida, y sólo se comportará como órgano funcional durante poco más de un mes, sin duda el más crucial de nuestra existencia, cuando nuestros órganos más importantes: cerebro, corazón y sistema digestivo y respiratorio están en periodo de formación.

En ese camino de cuatrocientos a quinientos millones de años<sup>15</sup>, tras tantos fallos y experimentos de selección natural, se ha llegado a un producto bien acabado cuyo significado comenzamos a atisbar. La naturaleza solo echa mano de distintas maquinarias proteicas cuando le hacen falta. Los requerimientos de un embrión en desarrollo son muy distintos a los de un adulto. Para ello es necesario elaborar sustancias totalmente diferentes y que no volverán a segregarse nunca en toda la vida del ser humano. Para ello el ADN en estos momentos va a poner en marcha una serie de genes que luego quedarán prohibidos. Las proteínas codificadas por los mismos son sumamente heterogéneas y algunas solo se manufacturan durante períodos muy cortos de tiempo; son las llamadas proteínas de estadio embrionario específico (SSEAs) que ciertamente son muy antiguas en la Evolución y, salvo cambios puntuales, muy similares en todos los mamíferos, aunque existen homologías muy importantes de las mismas con peces y reptiles. La función de esas proteínas aún

<sup>15</sup> Dobzhansky R., Ayala F. J. y otros. 1977. Phylogenies and Macromolecules. Op. Cit.

desconocida; quizá intervengan en el crecimiento y diferenciación pero también lo pueden hacer en el transporte de otras proteínas, grasas y oligoelementos. La secreción de esas proteínas puede tener lugar solamente durante horas para luego no volverse a segregar jamás; sus células productoras van a estar dirigidas por un programa vital resumido que permite solo una vida muy corta, ya que al ser solo temporal la necesidad, se desperdiciarían energías si se mantuviese la producción. El sistema de crecimiento que gobierna a estos órganos temporales se denomina *muerte celular programada*<sup>16</sup> y es posible que el mejor conocimiento en el futuro de sus específicos sistemas de regulación aporte repuestas claves sobre enfermedades tales como el envejecimiento y el cáncer.

La proteína más abundante y quizás más importante segregada por el saco vitelino durante todo su periodo de función es la alfa-fetoproteína (AFP). Esta glicoproteína tiene hoy en día una importante significación diagnóstica en varias situaciones: en el embarazo, ya que la presencia de la misma en cantidades anormales en suero sirve para realizar el diagnóstico precoz de algunas malformaciones nerviosas del embrión y como marcador de la presencia de ciertos tipos de tumores -curiosamente la de nuestros monstruos- y hepáticos. Este proteína tiene una insospechada relación con este Academia. En 1959, uno de sus miembros, el Profesor A. Galdó<sup>17</sup> fué uno de los primeros científicos en describirla independientemente de las comunicaciones de Bodman y las algo anteriores de Bergstrand y Czar. Estamos ante una proteína

<sup>16</sup> Lockshin R. A., Zakeri M. 1991. Programmed Cell Death. In: Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbour.

<sup>17</sup> Galdó A. y cols. 1959. Démonstration dans le sérum du fœtus humain d'une nouvelle fraction protéique au moyen de l'électrophorèse sur papier. Arch. Franç. Pédiatr. 16:954-962

que posiblemente tenga una edad evolutiva de mas de cuatrocientos millones de años, un autentico fósil , ya que se encuentra durante el periodo embrionario en todos los vertebrados e incluso en los peces más primitivos: los escualos. Su función, a pesar de una numerosísima bibliografía al respecto no está en absoluto clara, aunque existen,entre otras, las siguientes posibilidades: (a) la AFP posiblemente potege al feto de los estrógenos maternos al ligarlos con alta afinidad, (b) la AFP es una proteína de transporte de ácidos grasos insaturados, retinoides, bilirubina e iones tales como el cobre. El gen responsable de su producción se halla situado en el brazo largo del cromosoma 4 muy cerca del la albúmina. Así pues, parece muy posible que la AFP sea una proteína especial de transporte capaz de cumplir funciones que luego serán encargadas a la albúmina. Otras proteínas esenciales segregadas habitualmente por el hígado, tales como la  $\alpha$ -globulina, albúmina, transtiretina,  $\alpha$ -1-antitripsina, y las apolipoproteinas A y B, se producen en las células endodérmicas del saco y cumplen, presumiblemente, la misma función que en el hígado adulto. Parece pues que una de sus misiones principales es la de ser una proteína de transporte, que actuará como un vehículo de numerosas sustancias que el embrión necesita en una época de altos requerimientos. Una visión al microscopio del saco vitelino nos provee las claves morfológicas de esa función: su parecido con el hígado es extraordinario; son grandes células claras poligonales con canales intercelulares que incluso forman trabéculas rodeadas por espacios hemopoyéticos. En la actualidad, nuestro grupo<sup>18</sup> está describiendo en las mismas una nueva estructura no observada anteriormente: una red de canalículos inter- e intracelulares

---

<sup>18</sup> Nogales F. F. En prensa. The Pathology of Human Yolk Sac. En: Haines & Taylor. Gynaecological and Obstetrical Pathology. Fox H. (Editor). Churchill Livingstone. Londres.

que conecta con el sistema tubular del saco y cuya misión posiblemente sea la de exportación de sustancias, que una vez producidas ó modificadas por las células del saco, serán enviadas al embrión en crecimiento por un procedimiento por ahora desconocido.

Las células formadores de sangre presentes en el saco van a producirse sobre el día 15 a 16 postconcepción y van a constituir las primeras células rojas y quizás los primeros leucocitos polimorfonucleares. A partir de entonces, todas nuestros células sanguíneas serán hijas de aquellas primeros células del saco que originaron los clonos primitivos. Es curioso considerar que si estas células sanguíneas primarias son productos de un epitelio de tipo endodérmico, porqué no lo serían tambien las células inmunitarias en general y en especial las del llamado sistema MALT, acrónimo para tejido linfoide asociado a mucosas (generalmente endodérmicas). Este hecho podría, hasta cierto punto, explicar el porqué de la íntima asociación de células inmunitarias y tejidos endodermicos tales como las placas de Peyer del intestino delgado.

Los macrófagos, aquellas células encargadas de la limpieza y remodelación de los de los tejidos están también en gran parte originados en el saco vitelino. Actualmente sabemos que al menos los macrófagos originados en este órgano son los precursores de las células de Kupffer que revisten los sinusoides del hígado, una vez que dichas células han emigrado al hígado primitivo y se han adherido a las trabéculas hepáticas en desarrollo. No sabemos, sin embargo, si otros macrófagos tales como la microglía cerebral ó las células osteoclásticas tienen este origen ó bien proceden de células madres no comprometidas producidas localmente en el mesénquima.

La formación de sangre necesita un soporte de materiales de construcción y para cumplir ese cometido, las células del saco vitelino se va a comportar como una fuente de proteínas importantes tales como la transferrina, ferritina y hemoglobina fetal, al objeto de proveer a las células sanguíneas con toda la maquinaria de producción de pigmentos necesarios para el transporte oxigenado. Es por lo tanto el saco un órgano nodriza cuya teleología es análoga a la de la yema nutricia. Una vez cesada esta función, el hígado fetal y las zonas hematopoyéticas del feto realizarán esa misión hasta la muerte del ser humano.

Conocidas someramente algunas de las polivalencias y complicadas maquinarias de este órgano, no nos extrañará que cualquier interferencia tanto tóxica como mecánica con el saco humano sea capaz de desencadenar graves trastornos tales como las malformaciones durante el proceso de organogénesis. Recientemente se ha demostrado, en trabajos que han merecido el premio General Motors de investigación<sup>19</sup>, que las madres diabéticas poseen una mayor incidencia de hijos malformados - sobre todo con alteraciones del sistema nervioso central - debido a la lesión hiperglucémica del epitelio del saco vitelino. Este hecho se explica en función de la estrecha relación del endodermo del saco y el tejido nervioso en los inicios de la gestación, ya que de alguna manera, la capa endodérmica se relaciona homeóticamente con el tejido nervioso. El cada día mayor intervencionismo en el ambiente embrionario por parte del obstetra, permite mediante la biopsia corial el acceder instrumentalmente al embrión y asimismo nos provee con claves del

---

<sup>19</sup> Pinter E. y cols. 1986. Arachidonic Acid Prevents Hyperglycemia Associated Yolk Sac Damage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155:691-702

papel teratogénico de las lesiones del saco vitelino: Kaplan y cols<sup>20</sup> describen por primera vez graves malformaciones en el feto tras realizar biopsias coriales con rotura del saco vitelino. Estos hechos apoyan, por tanto, la idea que cualquier alteración directa ó metabólica sobre este órgano conduce a graves alteraciones embrionarias malformativas.

El conocimiento actual del saco vitelino en su justa importancia y de sus funciones ha permitido al obstetra utilizar la visión ecográfica del saco, especialmente mediante la técnica de alta resolución, para asesorar el modo muy fidedigno el curso del embarazo normal en el primer trimestre ó bien alteraciones del mismo indicativas de malformación ó aborto espontáneo del primer trimestre. La imagen del saco en la vesícula gestacional es más temprana incluso que la de la vesícula amniótica. La ausencia ecográfica del saco vitelino significa un embarazo en vías de ser abortado ó bien la ausencia de implantación uterina y por tanto, un embarazo extrauterino.

Finalmente, aparte de estas claves fisiológicas que este órgano está proveyendo, hay que considerar igualmente las claves que ha proporcionado a la Oncología en el estudio de los tumores embrionarios, demostrándose que nuestros tumores monstruosos, en su proceso de imitación de las estructuras normales, son capaces de reproducir tejidos muy primarios cuya interpretación permite conocer muchos de los secretos vitales, todavía arcanos, del cáncer. Es sumamente sorprendente que la atención sobre este órgano, olvidado

---

<sup>20</sup> Kaplan L. C. y cols. 1985. Ectopia Cordis and Cleft Sternum: Evidence for Mechanical Teratogenesis Following Rupture of Chorion or Yolk Sac. *Am. J. Med. Genet.* 21:187-202

durante muchos años, haya venido condicionada por la necesidad de información para interpretar un grupo muy especial de tumores.

Como tantas veces ocurre en la ciencia, hemos quizá empezado la casa por el techo, pero al final, estamos conociendo sus cimientos.

Hemos realizado a lo largo de estos minutos un vuelo a vista de pájaro, con muchos cambios de enfoque de la cámara, por encima, de los únicos y verdaderos monstruos físicos que existen entre nosotros y esbozado alguna de las llaves que nos permiten interpretarlos. Igualmente, nos hemos asomado a algunos de los ases en la manga de la Evolución viendo como, a lo largo de la misma, la yema del huevo, una estructura un tanto humilde e ignorada por secreta, pero que esconde en sí muchas de las claves del desarrollo humano y de alguna de sus perversiones: las malformaciones y el cáncer. Como prometía el publicitario título, les he hablado de: *Monstruos, Evolución y yemas*.

Solo me queda agradecerles su amistad y paciencia por estos momentos que hemos compartido a lo largo de esta presentación, quizá en algunos puntos heterodoxa, pero guiada siempre por un entusiasmo de interpretación de los hechos biológicos que en un día juvenil de vacaciones de verano despertaron unos viejos libros tales como los *Souvenirs Entomologiques*<sup>21</sup> del gran maestro de escuela provenzal J. H. Fabre y *El Viaje del Beagle* de Charles Darwin<sup>22</sup>. Gracias. He dicho.

---

<sup>21</sup> Fabre J. H. 1901 *Les Souvenirs Entomologiques: Etudes sur l'instinct et les moeurs des insectes*. Delagrave Paris.

<sup>22</sup> Darwin C. 1839. *Journal of Reasearches into the Geology and Natural History of the Various Countries Visited by H.M.S. Beagle* (Ref. Ed. 1894) Ward, Lock & Bowden. Londres.

## CONTESTACION DEL EXCMO. SR. DON MIGUEL GUIRAO PEREZ

Excmo. Señor Presidente, Excelentísimos e Ilustrísimos señores, Muy Ilustres señores académicos, señoras, señores, amigos:

Me cabe hoy el honor de proceder a la contestación del discurso de ingreso de D. Francisco Nogales Fernández que viene a ocupar un sillón de nuestra Corporación, y el que sea yo quien cumpla tan destacada misión se debe no a méritos míos sino a su generosa elección, porque otros compañeros lo habrían hecho, sin duda, con más acreditación y capacidad que yo. Pero, una vez dejada constancia de mi reconocimiento, debo añadir que ninguno me habría superado en voluntad de hacerlo.

Cumpliendo pues con mi obligación pero con extraordinario placer, he de manifestarles que ingresa hoy en la Academia un profesor universitario, un científico e investigador de la más alta categoría que no ha llegado a la cima sin esfuerzo. No hay nada improvisado en su carrera universitaria y profesional; sucesivamente la ha ido subiendo, de interno a catedrático, de residente a jefe de departamento, y en diversas universidades extranjeras, especialmente norteamericanas, ha sido becario, residente, profesor visitante, docente, etc., habiéndose formado en ellas con maestros del máximo prestigio internacional, como G.B. Pierce, maestro de maestros, figura clave en el campo de la Oncología, presidente por antonomasia de organizaciones y sociedades.

Ha sido ponente el Prof. Nogales, organizador o presidente en reuniones y congresos en numerosas ocasiones y lugares del mundo. Un relato puntual de los hechos citados nos llevaría muy lejos, pero su curriculum queda en la Academia para ser consultado.

Miembro de sociedades prestigiosas, fundador del Grupo paneuropeo interdisciplinario sobre el primer trimestre gestacional (Euroteam Early Pregnancy), ha sido designado el año pasado para un cargo tan destacado como Presidente de la International Society of Gynecological Pathologists, organización del máximo prestigio internacional donde sé que él realiza una intensa labor renovadora, abriendo la sociedad, antes muy enquistada, a colaboraciones y prestaciones en Sudamérica, Europa, África y otros continentes, siendo una de las últimas un homenaje a Robert Mayer en Berlín, homenaje que los propios alemanes adeudaban. Se trata del primer español que accede a tan alto puesto, el segundo no norteamericano, y el más joven.

En España ha sido propulsor y primer investigador de no pocos proyectos de investigación; ha dirigido casi veinte tesis doctorales de magnífica factura, al menos las que yo conozco, manteniendo importantes colaboraciones internacionales que se reflejan en una decena de libros, siete extranjeros, y otros importantes testimonios.

Casi un centenar y medio de publicaciones, la mitad en revistas internacionales del máximo prestigio en su especialidad, de esas que ahora se llaman *de impacto*, de publicista pasa pronto a ser miembro y revisor de sus comités editoriales, y un núcleo importante de sus publicaciones son cita obligada en los libros más acreditados de su especialidad.

Hemos de estar los académicos muy satisfechos y los granadinos orgullosos de poder tener entre nosotros un hombre así, que con tanto prestigio va a difundir el nombre de nuestra Ciudad, Academia y Universidad por esos mundos científicos. Pese a su nacimiento

extremeño, su crianza en Madrid y sus muchas experiencias de vida en el extranjero, ciudadano del mundo como es, se ha afincado en Granada como si fuera un granadino más, porque, recién llegado a estas tierras, tuvo la oportunidad de marchar a Madrid, y, hace sólo unos meses, le han ofrecido nada menos que la plaza de Catedrático de Patología en la Universidad de Cambridge, renunciando también, me imagino que venciendo casi irresistibles tentaciones, sin que yo acierte a ver otros motivos que el que en nuestra tierra haya encontrado, quizás, mayores atractivos en calidad de vida familiar ¡y eso teniendo una esposa inglesa! aunque quizás haya sido por eso.

Acreditada así de una forma panorámica, aunque excesivamente breve y fugaz en razón del tiempo, su extraordinaria labor y su enorme prestigio científico, nacional e internacional, me propuse desde que me invitó a este papel de presentador tratar de hablarles de un Prof. Nogales más próximo, ése de cuya cercanía vamos a disfrutar en adelante, aunque no creyera yo fácil entrar en su intimidad por lo que os contaré:

Para mí era un compañero lejano, algo desconcertante porque había oído diferentes juicios sobre él, y mi desconcierto culminó en el momento en que me entregó su curriculum, pero no sólo por lo insospechado que es su contenido sino porque siendo un hombre tan universal, y por tanto abierto, aquí parece desarrollar una labor muy personal y casi escondida, con poca relación y menos divulgación, cosas propias de un hombre poco comunicativo y, por tanto, menos conocido más allá de lo que se ve. Es raro que esa labor suya no resuene más de alguna manera y tengamos que descubrirla en actos tan esporádicos como éste.

Su propio discurso abunda en lo mismo; conociendo su curriculum, yo esperaba que aquel estuviera lleno de citas, destacando lo más importante de su investigación, resumiendo sus espléndidos logros, y ahí lo tienen: breve, con sólo veinte citas, que, además, se refieren a los

sumerios, a los mitos griegos y al embrión de macaco, o hablan de un mundo maravilloso, de la evolución, de la caída del tercer chimpancé, de los instintos de los insectos, del viaje de Darwin en el Beagle, y por poco si se olvida de hablarnos de él y de los teratomas. Como si fuera un tema en el que va a entrar ahora, sólo dice que su grupo está estudiando una red de canalículos cuya misión responde al compromiso de transporte que recae en el saco vitelino, cuando tengo razones fundadas para decirles que, en cuanto a la interpretación científica del significado de un órgano tan interesante y enigmático, la aportación de los trabajos del Prof. Nogales resulta trascendente, porque, aparte de ser un experto en la histología del saco es pionero en su investigación estructural. Aspectos etiológicos y de diagnóstico clínico sobre tumores embrionarios y ginecológicos, en los que es figura de reconocido prestigio mundial, no figuran en su discurso, cuando podía habernos deslumbrado con las últimas noticias sobre el tema.

Su título, Monstruos, Evolución y yemas, es muy expresivo de una actitud muy personal del autor, actitud que hay que destacar porque yo la veo humanista, y me parece que él lo es por encima de todo. Para no entrar en definiciones, ser humanista podría entenderse, simplemente, como persona instruída, instrucción que brota por encima de sus propios trabajos, o les presta un rico fondo. Sobre los precisos datos técnicos, constantes alusiones eruditas de Biología, de evolución o de historia, sugieren la amplia cultura que tiene, y es que, desde luego, el significado de un órgano así no puede entenderse sin asomarse a lo evolutivo de la manera tan competente como lo ha hecho él, porque sólo así es posible ver su transformación onto y filogenética, clave de su significado. Les puedo decir que para mi, embriólogo que fuí, conocedor del saco vitelino por tanto, ha sido el discurso una revelación, de forma que he cambiado de la idea del saco vitelino como un órgano de carácter vestigial en muchas especies, finalmente desechable en todas, inicialmente

donante en la humana de células sanguíneas y germinales que inmediatamente lo abandonan dejándolo irremediabilmente inútil, a la de un órgano de relación, como el le llama. El alto significado que él le atribuye justifica que su visión ecográfica sirva para diagnosticar el curso del embarazo en el primer trimestre de la gestación humana, siendo uno de sus más importantes papeles la producción de proteínas coyunturales de regulación genética de las que el organismo ha de echar mano en su desarrollo, enterándonos -yo al menos- con satisfacción, tarde pero mejor que nunca, de que fué nuestro ilustre compañero el Prof. Galdó un pionero en describir las hace muchos años.

Pero me van a permitir que, pese a que se trata de un tema lleno de sugerencias para mí, no intente añadir nada a lo que él ha dicho de forma tan sintética y clara porque, acaso, mis comentarios no sirvieran para otra cosa que para confundirles sobre lo que él ha expuesto de forma magistral, procurando también ahorrar tiempo para en una breve segunda parte hablar -ahora sí- del personaje que entra en la Academia, con esa irreplicable tarjeta de presentación.

Me da la impresión de que en la Facultad el Prof. Nogales es un hombre poco conocido o, en todo caso, mucho menos de lo que debiera ser, hasta el punto de haber encontrado entre las personas por las que he tratado de aproximarme a su mejor conocimiento, junto a gentes que me han hablado de él en superlativo, como yo veo que se merece, algunas personas -sólo algunas pero ahí están- que lo han tachado de distante, de antipático, casi de soberbio, advirtiéndome que siempre lo han hecho con respeto a su figura científica. Me ha parecido -ahora lo veo claro- que esas conclusiones sobre su personalidad se han basado sólo en apariencias, no en hechos concretos de relación personal, y siempre porque yo les he acosado a esas confesiones íntimas que los autores no pregonan porque son personas responsables.

Si yo les confesara cual era mi opinión reservada antes de conocerlo como lo hago ahora, quizás hubiera asentido en eso del distanciamiento. Nos cruzamos en los pasillos, y he de decir que por su andar pausado, su distinguida apariencia y cuidado porte, su amable sonrisa, su pipa y su juventud, me han caído siempre muy bien; no sé si por asociación de ideas me parecía cruzarme con un gentleman. En toda ocasión hemos cambiado corteses saludos, pero, junto a eso, sólo tres o cuatro parlamentos a lo largo de tantos años de convivencia no pueden calificar a ésta sino de distante, claro que yo también -que quizás obtuviera un semejante juicio al suyo si se me sometiera a un análisis personal- puedo haber contribuido al hecho, porque igual distancia hay de su despacho al mio que del mío al suyo. En esa situación de casi convicción que tenía sobre su distante relación conmigo, me sorprendió el año pasado pidiéndome, muy prematuramente, que contestara a su discurso de ingreso en la Academia. Acepté honrado pero le advertí que lo pensara mejor, que podría encontrar persona más adecuada que yo. Pasó el tiempo e insistió, y aquí me tienen ustedes dándole el espaldarazo que se merece. Esa elección, reiterada, me hizo reflexionar sobre que todo había sido una falsa apreciación por mi parte y que yo no había sido para él una persona distante sino, a la vista de los hechos, casi distinguida. Había vivido en un lamentable error del que me apresuro a disculpar.

He descubierto un hombre nuevo y formidable, y como esa es mi convicción, acaso para compensar un equivocado juicio y por si alguno de los presentes tuviera la misma errónea impresión, yo quisiera que, desde el principio, entendamos a D Francisco Nogales y sus circunstancias tal como son, porque eso hará que al respeto científico que tiene bien ganado añadamos la admiración que se merece como ser humano singular.

No es lo suyo, de ninguna manera, ser lejano, ni egoísta, ni ambicioso, sino todo lo contrario: un modelo de persona a imitar, y como para mí ha sido un gozoso descubrimiento quiero insistir. Es, eso sí, independiente, pero tanto como respetuoso, para alguien muy cercano, tímido también, timidez e independencia que pueden que se retroalimenten una a otra pero que, en todo caso, es una mezcla que, quizás, justifique su aparente distanciamiento.

Pero mi descubrimiento ha sido que he reconocido a un modelo de hombre liberal con un comportamiento que encaja perfectamente en lo que yo intuía que debía ser una persona de esa condición. ¡Sin duda me tengo que explicar!

Me llamó la atención que, en más de una ocasión, tratando yo de sacarle su ideología, se autocalificó, acaso con reiteración, de liberal, y eso me dió que pensar porque tuve yo un maestro en Medicina que se definía de la misma manera y procedía de modo parecido. Ví que había razones hasta genéticas para que lo fuera -¡y con carácter homocigótico!- cuando me contó que en su familia, su bisabuelo fué no sé si lugarteniente del general Prim, isabelino pues de juramento y compromiso; que su abuelo, farmacéutico e intelectual, procedía del ambiente de la Institución Libre de Enseñanza, donde se formó toda una élite de intelectuales liberales irrepetible; y que a su propio padre, aquí presente, su convicción liberal le trajo no pocos y serios problemas cuando la guerra civil, porque, perseguida curiosa y trágicamente su familia por un bando y el otro, se refugió muchos años en el campo, dedicándose, supongo yo tratándose de Extremadura, su tierra, a la cría de cerdos bajo aquellos hermosos encinares.

El auténtico liberal ha de ser lo contrario de paternalista directivo o impositivo, de ahí que es posible que esa sea la clave, no sé si consciente o inconsciente, de su aparente lejanía. Excepto para un régimen propio, el liberalismo es siempre distante e incómodo, porque es la

doctrina político-económica que trata de reducir la función del gobierno o cualquier otro cuerpo coercitivo de autoridad por estimar que el bienestar deriva de la libre iniciativa y competencia; en lo político, el liberalismo dió paso a la democracia, luchando contra el autoritarismo, y, en lo económico, generó la ley de la oferta y la demanda, lejos de nacionalismos. Justamente, la doctrina liberal que nació en Francia en el siglo XVIII, tiene casi por lema las palabras que pronunciaron Vincent de Gournay o Legendre cuando Colbert, haciéndose de paternalista, preguntaba a los descontentos fabricantes qué más podría hacer el gobierno por ellos. Le respondieron con las frases emblemáticas de Laissez faire, Laissez passer, Laissez-nous faire. ¡Déjenos que seamos nosotros quienes nos salvemos a nosotros mismos, que hagamos nuestras propias cosas y no vengan ustedes a salvarnos, que no saben! vinieron los fabricantes a decir.

El liberalismo moderado es un talante o estilo de vida, es una convicción que me parece que ha impregnado el proceder del Prof. Nogales, y la conducta que practica en lo científico, basada, seguramente, en la enseñanza que le dieron sus maestros. El liberalismo de un maestro significa, de una parte, una oferta mantenida de interés y entusiasmo por quien quiere ser su aprendiz o discípulo, pero una oferta sólo dirigida a una demanda que lleve implícita una decisión de entrega y de sacrificio, si fuera necesario, lo que quizás no sea fácil obtener en estos tiempos, acaso por causas justificables, pero, sobre todo, porque hay muchos que se contentan con lo que tienen y no quieren pasar de ahí. Si esa ley de oferta y demanda no se cumple, pueden justificarse de su parte actitudes de desinterés o indiferencia hacia la propuesta del compañero o hacia la demanda del discípulo. Me da la impresión, pero es una opinión personal, que el profesor Nogales necesita ver en la colaboración, cualquiera que sea la modalidad, primero un tema interesante y, después, un auténtico y decidido deseo de colaborar, y si no es así, se hará el olvidadizo, y acaso

se le juzgue mal. Decididamente, le gusta la independencia y sabe muy bien lo que quiere y le conviene, no se entrega a nadie salvo a sus maestros, y eso con veneración mutua, pero no creo que esa independencia que, una vez más, puede hacerlo parecer distante, en ninguna circunstancia le vaya a llevar a ser despectivo y frío porque él no es así sino, al contrario, delicado y afectuoso.

Abandona la lucha cuando se presentan en nuestra Universidad batallas casi pueriles por los temas que se tratan, con frecuencia lejanos a los auténticos intereses de una institución nacida para crear ciencia y transmitir conocimiento. Huye de las cosas que le hagan perder el tiempo y puede que esa sea la razón de que no sea muy solícito a reuniones y juntas y sólo acuda a las citas institucionales a que se sienta obligado por su responsabilidad, y por eso también se le vea menos.

Se entregó ilusionado a la política universitaria a su llegada a Granada y algo le pasó que le hizo pasar del entusiasmo al desencanto, instalándose en esa dolorosa indiferencia que se deduce ya del primer párrafo de su discurso, cuando señala aspectos negativos como "presiones partidistas y sindicales (...) la excesiva funcionarización, la invertebración y desorientación en sus fines y contenidos generales y altruistas (...) estructuras mediocres y autocomplacientes, poco leales por fin, con su misión social de transmisión del conocimiento". Permítanme que en este punto me identifique con sus palabras que deberían ser tenidas en cuenta, porque me parece que tiene toda la razón, tiene un profundo conocimiento del tema y no se trata de un asunto baladí.

De todos modos, es un hombre que modernizó el departamento introduciendo las modernas líneas de investigación en su campo, formándose a su lado colaboradores, catedráticos ya o bien pronto, de reconocido prestigio en nuestra Universidad, a los que yo ahora felicito porque sus méritos pueden estar incluidos en los de su jefe y, en todo caso, los representa. Tiene una gran capacidad de gestión y me dicen

que en la común labor docente y asistencial hay independencia y que, sin renunciar el Prof. Nogales a sus responsabilidades, deja hacer a los demás, que siempre lo encuentran si lo buscan sin que él pretenda nunca imponer criterios ni normas. Recibe frecuentes especialistas extranjeros en formación y sé que está encantado con ellos y se realiza también en esa labor como maestro, así como sus alumnos le aprecian descaradamente; profesor profundo y humanista no es severo, aunque sí sabe lo que hay que exigir.

Pues bien, entre lo que sabía y lo que me han contado, con lo que acabo de decir sobre sus ideales y su perfil científico, sé que puedo calificarlo en lo humano de persona integralmente buena, positivamente inquieta, ilusionada, jovial, nada rencoroso, transparente, amable y fino. Pensador, metódico, políglota de los que de verdad habla y lee en muchos idiomas, lo que le permite tener una hermosa y variada biblioteca que sacie su inquietud intelectual; por cierto que, me ha dicho un pajarito, que uno de los libros más importantes y voluminosos que tiene, y que más aprecia, se refiere a las hormigas, y ahora veo que es verdad. Ha estudiado y sabe tanto de ellas que se ha atrevido a escribir en su discurso que quizás sea erróneo antropocentrismo el suponer que nuestra especie representa la cumbre de la evolución, y cree que las hormigas tienen razones para pretender lo mismo, opinión que no puede expresarse a la ligera porque acaso le pidamos los humanos explicaciones, después de que nos lleve a esa inesperada competencia con las hormigas, nosotros que nos habíamos autoproclamado los "reyes de la creación". Amante de la naturaleza, viajero a otros países y culturas, es un conocedor apasionado de los fósiles ( ¡no podían faltar en su discurso los trilobites! ) y especialista en la historia de Roma (el otro día me hablaba del cotilla de Suetonio; no sé si debo descubrirlo). ¡Cada vida es un mundo! y es verdad.

Familiar. Busca tiempo para dedicarse a sus hijos, cuida mucho de su formación aunque tenga que separarse de ellos, aunque le

duela, como será hoy el caso teniendo que tener fuera en una ocasión tan familiar y solemne como ésta a sus dos hijos varones, uno en Inglaterra y otro en Australia, recibiendo las justas compensaciones porque sé que uno de ellos obtuvo en sus estudios la máxima calificación, creo que del Reino Unido, y ambos aprovechan sus oportunidades a satisfacción, como lo hiciera un día su padre.

En esa misma línea familiar, sería injusto concluir este homenaje olvidando que nuestro ilustre nuevo académico gozó en su juventud de esas oportunidades que no son mérito suyo sino de sus padres, aunque, por supuesto, él supo meritoriamente responder a la confianza que se le brindó. Con un agradecido y respetuoso saludo a su señora madre, que seguro que cumplió ese papel singular que sólo una madre sabe desempeñar, sería injusto, digo, no citar en esta reunión científica a su padre, el eminente especialista, maestro de maestros, D. Francisco Nogales Ortiz, que, sin duda, es el guía que condujo a su hijo por el mejor camino, lo que él reconoce a boca llena y destaca en el propio discurso. No tengo tiempo para hablar de él porque merecería tanto tiempo como su hijo y no es la ocasión, pero yo estoy convencido que este acto solemne lo ha promovido él con el cuidado y sacrificio de muchos años, de modo que debe entender, porque lo entendemos todos, que el homenaje de este día es también el suyo. Yo tuve el gusto de conocerlo y estimarlo hace muchos años, cuando estando comenzando mi carrera profesoral y mis investigaciones fetales, acudió varias veces a oírme a la Maternidad de O'Donnell, pretendiendo siempre hacerme creer, desde su bondadosa autoridad, que aquello era importante, animándome siempre a seguir, lo que hice, yo creo que hacia el éxito que él me auguraba, hasta que una curiosa circunstancia, que no es el caso comentar, me lo impidió.

Paco Nogales me confiesa:

que ama con pasión a su esposa y sus hijas, y eso ya va siendo más

original en los tiempos que vivimos. Tiene muchas razones, y algunas a la vista están porque ellas están aquí presentes, aprovechando yo la ocasión para rogarles que acepten la sentida felicitación de todos y cada uno de los miembros de esta Academia y la mía personal, muy efusiva. En cuanto al matrimonio, es una delicia oír hablar separadamente, -que es como tiene mérito- uno del otro, porque brota el cariño y la amistad a raudales. Por cierto, que la única vez que me ha parecido notar que él tenía que vencer su timidez es cuando me pidió que, por favor, hablara de su mujer. Mucho antes lo tenía yo decidido porque entiendo que no puede ser de otra manera, ya que un hombre no es nada sin una mujer y no sé si lo mismo a la inversa. ¡Cherchez la femme! dicen los franceses cuando han de interpretar a un hombre singular.

En un homenaje que un grupo de amables colaboradores me ofrecieron no hace muchos años, tuvieron la delicadeza y el acierto de acordarse de mi mujer, ofreciéndole una placa que, tratándome a mí con excesiva generosidad, decía: "Si miramos con atención a un hombre genial encontraremos siempre la labor paciente, callada y vivificadora de una maravillosa mujer". No me he sentido autorizado a traer a un acto como éste placa alguna, pero sí quiero que Heather lo lea imaginativamente en una que hubiera entre una hiedra de su jardín, como en mi terraza. Que ella sepa que si en lo formal, una Academia, acaso de tradición machista (no digo por ella misma sino por la sociedad a la que sirve), no tiene más que hombres en su seno, a la par que ellos están sus mujeres porque se reconocen sus silenciosos pero formidables méritos, y, en esta ocasión, en el corazón de los académicos, con su marido entra ella.

Llegará un día en que los hombres no hablemos de nuestras mujeres, porque tendemos a hacerlo casi paternalmente y, por tanto, con impropiedad. Es la mía la última generación en que no ocupen ellas idénticos puestos que nosotros los hombres y accedan en igualdad y con toda justicia a honores y homenajes como éste, y entonces acaso hablen

maternalmente de sus sufridos maridos. El caso de Heather pudo ser el último, y todavía lo puede ser dada su juventud. Médico con el número uno de su promoción, con años de especialización en Oncología, atractiva y capaz donde las haya, renunció a su brillante carrera para convertirse en secretaria de su marido en la oscuridad, o, al menos, en un papel de franca secundariedad. Pero, sobre todo, inteligente y generosa, se entregó a su casa, al importante e intransferible compromiso de su familia.

Tampoco he preguntado mucho de ella a su marido, pero es porque estoy convencido de que ha de ser una esposa y madre solícita y bondadosa pero, a la vez integradora, motor y fuego del hogar. Un hombre como Paco, investigador y viajero, me parece que algo despistado, amante de la lectura y la naturaleza, necesita a su lado una mujer culta también, inteligente, capaz, amable esposa pero mejor madre, porque una familia como la suya, que tiende a la dispersión por razones bien justificadas, necesitan un aglutinante que puede que sea ella más que él. Aparte otras muchas virtudes, por lo pronto es una cocinera excepcional, arte ese culinario el más antiguo, generoso y solidario de cuantos haya, porque alrededor de la mesa han acaecido muchas veces las grandes decisiones que han marcado el curso de la historia. Nuestra televisión se encarga de repetirnos incesantemente lo importante que es conocer el arte culinario y, sin duda, ella está capacitada para enseñarlo. Quizás sea esta su oportunidad porque capacidad no le falta y lo demostró una vez ante el gran público, y no cabe la menor duda que su rostro en la pequeña pantalla que nos parecieran más dulces los postres que hiciera, mas que los que hace el actual presentador, que, por cierto, deben ser muy ricos a deducir del éxito arrollador que tiene, aprovechando la ocasión para presentarle todos mis respetos.

Perdonen que me alargue; voy a terminar ya pero ocasionalmente me enteré que el nombre de Heather significa brezo, que es un nombre casi de flor porque las tiene en racimos, pequeñas y

acampanadas pero muy hermosas, como hermosa es ella, y a mí, que soy un apasionado de mi terraza y allí lo he cultivado, me pareció que había una sinonimia, ya que la variedad inglesa es, entre las de la familia, la mas doméstica y familiar, también como ella.

Efectivamente, el brezo, la Erica Gracilis, es una resistente planta vivaz de la familia de las Ericáceas, de la que brotan esas flores que les he contado. Crece en sitios luminosos y frescos, como debe ser el lugar donde tiene su hogar con Paco y sus hijos, y ha de evitar el sol directo como supongo que ella hará como buena inglesa con delicado cutis. Pero es más; el brezo viene de Africa del Sur y su variedades comerciales, las que conocemos aquí, se esparcieron por Europa desde Inglaterra, y lo curioso es que, siendo el brezo inglés la variedad más conocida, su aclimatación mediterránea la ha hecho mejorar.

En cuanto a su carácter doméstico, de los tallos del brezo inglés se hacen escobas, cepillos y cestos. Evidentemente, Heather en su casa sirve para mucho más, pero lo que yo quiero resaltar es que, precisamente esa misma variedad de brezo creo que es la única cuyas raíces, incrustadas en la turba, se utilizan como combustible doméstico, y yo he llamado antes a ella "fuego de su hogar".

Bastaría que en la genealogía de Heather hubiera un antepasado, o antepasada, en Africa del Sur y diríamos que el nombre que le dieron sus padres fué una predestinación, una especie de reencarnación de aquel o aquella que tuvo que ser como ella y, acaso, pasó un ciclo existencial encarnada en un brezo inglés. Y ya termino, y no sin antes un entrañable recuerdo a Elizabeth, por tantos motivos, aquí ausente y presente a un tiempo...

Acabo en la seguridad que actos de parecida significación, de reconocimiento y homenaje, no han de faltar a la pareja en el futuro, y extensivamente a toda la familia por la promesa de juventud de todos sus

miembros. Ese es su gran mérito. ¡Que Dios los bendiga!. ¡Muchas gracias Señor Presidente! ¡Gracias y enhorabuena a todos!.

