

## Jean Dausset, en el XXV aniversario de la concesión del Premio Nobel de Medicina

J. Tomás Monserrat

Jean Dausset nació el 19 de octubre de 1916 en Toulouse, mezcla de los genes pirenaicos de su padre, el moreno, bajo, bondadoso y sereno Dr. Henri Dausset, de familia adinerada, y de los genes loreneses y borgoñeses de su madre Elisabeth Brullard, esbelta y rubia, de la burguesía acomodada de Nancy. Tras pasar la infancia en Biarritz y siguiendo los pasos del padre -llamado a fundar en el Hôtel Dieu el primer servicio de fisioterapia y reumatología de Francia- el joven Jean se trasladó con su familia a París, donde cursó el bachillerato en el Liceo Michelet. Superado el preuniversitario, optó por la Facultad de Medicina como alumno externo de hospital (1933-39) y, más tarde, como asociado en los hospitales de París. Durante la II Guerra Mundial, participó en la campaña de Francia (1940-41), es médico hematólogo, transfusor y reanimador durante la campaña de Túnez (1943) y la de Normandía (1945). El mismo año de la Liberación consigue el título de doctor en Medicina en la Facultad de Medicina de París con una tesis sobre fisiología del riñón y la exanguinotransfusión en el adulto, en la que describió una revolucionaria técnica que permitía la remisión de numerosos enfermos con leucemia y de las insuficiencias renales agudas secundarias a maniobras abortivas.

### *Pasión por la hematología*

Consagrado plenamente a la hematología, fue director del Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas para las Fuerzas Armadas en el parisino Hospital de Saint Antoine (1945). En 1948 ganó una beca del del Plan Marshall que le permitió asistir como fellow en hematología a la Harvard Medical School aquel año y en inmunología un año después.

El joven investigador orientó entonces sus trabajos hacia los grupos sanguíneos y las anemias hemolíticas, por lo que decidió explorar la posibilidad de encontrar anticuerpos dirigidos no contra los glóbulos rojos sino contra los glóbulos blancos y las plaquetas. Jean Dausset observó, maravillado, en 1952 por vez primera una aglutinación de los glóbulos blancos de un indivi-



duo por el suero de otro inmunizado por anteriores transfusiones de diversa procedencia y comprobó el mismo fenómeno en las plaquetas. A uno y otro fenómeno los denominó “leucoaglutinación” y “tromboaglutinación”. Este descubrimiento princeps marcará toda su vida pues dedujo que existían diferentes grupos humanos en función de sus leucocitos, al igual que lo comprobado respecto a los hematíes con la identificación en 1901 de los grupos eritrocitarios ABO.

### *El sistema HLA*

Fruto de la sagacidad investigadora, en 1958 descubre y describe en la superficie de los glóbulos blancos unas pequeñas estructuras químicas (proteínas) dispuestas en forma de antena, capaces de provocar la aparición de un anticuerpo que se fija en ellas específicamente (el antígeno Mac, el primer isoleucoanticuerpo, precursor del HLA). Este descubrimiento le hizo deducir la importancia capital de estos antígenos en la defensa del organismo contra toda agresión exterior o interior, basado en la capacidad de distinguir entre constituyentes propios del individuo y de lo extraño a él: defensa y salvaguarda de “lo propio” y destrucción y eliminación de lo “no propio” y, en consecuencia, responsable de los fenómenos de rechazo en un trasplante de órganos o de una transfusión sanguínea. Trabajó incansablemente hasta demostrar la validez de su hipótesis: “Las moléculas HLA del donante, al ser diferentes de las del receptor, se perciben como extrañas e inducen la respuesta inmunitaria que conduce al rechazo del trasplante”.

Unos años después, en 1965, al dar a conocer las leyes de la histocompatibilidad en el hombre por el sistema HLA (Human Leucocyte Antigen). Jean Dausset afirmó: “Si los leucocitos de dos personas son compatibles, sus tejidos también lo son”. Todo el reconocimiento de lo “no propio” se hace en el contexto del sistema HLA por lo que desempeña un papel primordial en la inducción de la respuesta inmunitaria específica. Demostró que el tiempo de supervivencia de los injertos era inversamente proporcional al número de incompatibilidades entre los genes HLA donante-receptor.

Los descubrimientos del Profesor Dausset causaron honda impresión, le valió un editorial en *The Lancet* y sus trabajos fueron los más citados durante años en las revistas médicas.

Sus novedosas propuestas de investigación en común, como medio de aceleración en la adquisición de conocimientos, cristalizaron en el diseño y celebración de los modernos workshop en HLA, cuyos frutos se dieron en tres etapas: en la primera, se descubrieron los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C, denominados de clase I, presentes en la superficie de todas las células del organismo; en la segunda se constató que los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, denominados de clase II, no se expresan más que en la superficie de las células implicadas en la respuesta inmunitaria; en la tercera se abordó el sistema HLA no ya a nivel de los productos de los genes sino de los mismos genes y sus funciones.

### *La medicina predictiva*

Siempre innovador, interesado en comprender por qué no todos los individuos se defienden de los microorganismos de la misma manera, en especial por qué unos son más resistentes a tal o cual intruso y otros, por el contrario, vulnerables, en los años 60 descubrió que el sistema de defensas no es igual para todos y que deriva de las diferencias existentes en el programa que controla el funcionamiento del organismo. En esos mismos años, el profesor Jean Dausset había descubierto un conjunto de genes que codifican unas proteínas presentes en la superficie de todas nuestras células y que las variantes individuales de un mismo gen predisponen a distintas enfermedades. Había averiguado que los individuos portadores de cierto grupo de tejidos orgánicos HLA son más propensos a contraer ciertas enfermedades. En 1967 comunicó la exacta relación entre HLA y distintas enfermedades: así, una persona HLA-B27 positiva tenía 600 veces más posibilidades de padecer espondiloartritis anquilosante que una persona negativa. Asimismo, comunicó la existencia de unas cincuenta enfermedades más "asociadas" al sistema HLA. Propuso entonces el nuevo concepto de "medicina predictiva" como sistema que permitiera anticipar una eventual nueva enfermedad, aplicar precozmente el tratamiento preventivo, si existe, y evitar los factores desencadenantes, si se conocen.

Nuevamente Jean Dausset dio a conocer su descubrimiento a nivel mundial: "Cada célula es portadora de la identidad de un individuo". Afirmó que "todos y cada uno de nosotros es genéticamente diferente y único" por lo que la libertad en el respeto a la diferencia, es decir, a los individuos, es algo más que una reivindicación humanista: existe justificación hasta en nuestros genes.

Genética, estética y diversión. Ha sido y es, sin duda, un visionario. Un hombre radiante, amante de la belleza, gran aficionado al arte moderno. Todo le interesa, todo le entusiasma. La clave está en la afirmación: "Para nosotros que somos a un tiempo científicos y médicos, realizar significa aportar nuevos conocimientos que puedan ser útiles a los enfermos, que mitiguen su sufrimiento".

Para el profesor Jean Dausset la investigación científica tiene un componente lúdico, de diversión. Repite con frecuencia: "Vamos a pasarlo bien", "vamos a divertirnos" y se pregunta si existe algo más emocionante que seguir la pista e intuir, por indicios cada vez más numerosos y convincentes, que estás en el buen camino. "¿Qué hay más emocionante que recibir el asentimiento de los colegas a la demostración que les expones?".

### *Un matrimonio providencial*

No se puede entender la vida de Jean Dausset sin referirse a doña Rosa, su gentil y providencial esposa, partícipe de todas sus aventuras. Madrileña de nacimiento, posee una exquisita sensibilidad en el mundo de la imagen fotográfica. Rosa Mayoral, recién casada a principios de los años 60, en pleno viaje de novios mostró su interés en fotografiar espantapájaros, cosa que no ha dejado de hacer desde entonces en los múltiples viajes por más de cuarenta países de todo el mundo acompañando al investigador. Los espantapájaros desaparecen de la faz de la Tierra y Rosa Dausset supo descubrir y transmitir el sentido estético del espantapájaros, la psicología de su autor y toda la sociología que lo envuelve. Gracias a su previsor cámara fotográfica las futuras generaciones podrán conocer algo tan efímero e irrepetible como han sido los espantapájaros en el mundo: Sin su sensibilidad y previsor trabajo se hubiera perdido y olvidado algo tan precioso. Su colección —más de 400 fotografías— fue generosamente cedida y se conserva en el famoso Museo del Hombre de París.

Rosa, hija predilecta de la ciudad de Valencia, es mujer activa, psicóloga perspicaz, reflexiva hasta la genialidad y un corazón abierto a los demás: ha sido y es el timón familiar y el profesor Jean Dausset bendice la alegría de vivir a su lado.

### *Otros méritos y distinciones*

Su capacidad de trabajo y fecundidad descubridora le arrastraron como un torrente a una labor en la que ha alcanzado tan grandes méritos que por un simple problema de espacio resumiremos y enumeraremos sucintamente. Como consejero del ministro de Educación,

Jean Dausset participó muy activamente con el Profesor Robert Debré en la reforma de los estudios de medicina y de la estructura hospitalaria de Francia. La reforma supuso la creación de los Centros Hospitalarios Universitarios (1955-1958), introdujo la plena dedicación del trabajo hospitalario, desde el interno al jefe de servicio, y la fusión de las carreras profesionales hospitalarias y universitarias con el fin de consagrarse a la enseñanza y a la investigación para mejorar y humanizar la atención médica. Nombrado sucesivamente profesor asociado (1958) y más tarde profesor de inmunohematología de la Facultad de Medicina de París (1968), accede en 1977 a la cátedra de Medicina Experimental del Collège de France.



Academia de Medicina de Francia (1977), Miembro extranjero de la American Academy of Arts and Sciences (1979) y de la National Academy of Sciences (1980), académico de honor de la Real Academia de Medicina de Bélgica, de Yugoslavia, de Hungría, de las Illes Balears (1993) y colegiado de honor del Colegio Oficial de Médicos de Baleares (1995). En abril de 1994 ingresó como académico de honor en la Real Academia de Medicina de las Illes Balears con el discurso "Bioética y genética"

Organizó, en 1972, la investigación antropológica que define los grupos HLA dentro de las diferentes poblaciones. En 1969 funda France-Transplant y en 1982 crea la Asociación francesa de donantes de médula ósea. La Unidad de Investigación del Instituto Nacional de la Salud e Investigación Médica que dirigió en el Hospital Saint-Louis de 1968 a 1984, ha descrito numerosos antígenos del sistema del HLA y efectuado numerosas contribuciones a los estudios sobre la respuesta inmunitaria de individuo. Jean Dausset creó en 1983 el Centro de Estudios del Polimorfismo Humano, cuya central se encuentra en el Collège de France, y que contribuye a descifrar el mapa del genoma humano y a identificar los genes relacionados con las enfermedades genéticas. Por último, contribuye al estudio de las moléculas de HLA llamadas moléculas "de tolerancia", en particular la molécula HLA-G que se encarga de inhibir la reacción de la madre contra su feto incompatible. La HLA-G juega un papel imprescindible en la prevención de rechazos.

Es doctor honoris causa por las universidades de Bruselas (1977), de Génova (1977) de Lieja (1980), de Lisboa (1982), de Roma (1985), de Zagreb (1986), de Lima (1990), Complutense de Madrid (1991), de Buenos Aires (1995), de las Palmas (1995), de Quebec (1996), de Zaragoza (1996), de Cagliari (1997), Politécnica de Valencia (2002) y de las Islas Baleares (2003).

Miembro del Comité de bioética de la UNESCO y de la República Francesa, Presidente de la Academia Mundial del Agua y del Movimiento Universal de la Responsabilidad Científica, es miembro de la Academia de las Ciencias del Instituto de Francia (1977), de la

Gran Premio de las Ciencias Químicas y Naturales (1967), Medalla de Plata de la CNRS (1967), Gran Premio Científico de la Ciudad de París (1968), Premio Cognacq-Jay de la Academia de las Ciencias (1969), Premio Stratton (1970) y Landsteiner (1970), Premio de la Fundación Gairdner (1977), de la Fundación Koch (1978), de la Fundación Wolf (1978). Premio Honda (1988), de la Fundación Jiménez Díaz (1990) y Premio Medawar (1996). Es Gran oficial de la Orden Nacional del Mérito y Gran Cruz de la Legión de Honor de Francia, comendador de la Orden de la Corona belga, etc.

La Academia de Ciencias sueca otorgó el Premio Nobel de Medicina en 1980 a los doctores Jean Dausset, de Francia, George Snell y Baruj Benacerraf, de EE.UU., por haber dedicado su vida y estudios al HLA, sistema descubierto al comprobar la existencia de unas glucoproteínas en la membrana celular de todas las células nucleadas (todas excepto los glóbulos rojos) del organismo humano, utilizando tres medios de investigación diferentes. El primero desde el punto de vista de los análisis clínicos de la histocompatibilidad en el hombre; el segundo, la histocompatibilidad en los ratones y el tercero por estudiar la correlación entre el sistema y la respuesta inmunitaria.

En el XXV aniversario de la concesión del Premio Nobel expresamos al Profesor Jean Dausset nuestra admiración, agradecimiento y sincero aprecio, al tiempo que le deseamos salud y "molts d'anys".