

REVISTA DE CATALUNYA

EDITORIAL

JOSEP M. PUIG SALELLAS

RAONAMENTS

CHRISTIAN LALIVE D'EPINAY

REALITATS

JOSEP M. CAMABASA, XAVIER FERRE

JOSEP-LLUÍS CAROD-ROVIRA

VICENT PITARCH I PERE PUIGDOMENECH

MIRADOR

ANTONI NUGHES

REVISTA DE LES ARTS

MONTSERRAT ALBET

FRANCESC FONTBONA

JAUME PLA

REVISTA DELS LLIBRES

ALBERT MANENT

NÚRIA SALES

VICENT SALVADOR

Núm. 25

NOVA ETAPA. DESEMBRE DE 1988

PERE PUIGDOMÈNECH

DE LA BIOLOGIA MOLECULAR A LA BIOTECNOLOGIA

Poques disciplines científiques han tingut en aquest segle una evolució tan ràpida com la biologia molecular. Pocs camps de la recerca científica com aquest han produït en els darrers trenta anys resultats que afectin tant la nostra manera de veure el món. La biologia molecular ha permès endinsar-nos en els mecanismes que governen el funcionament dels éssers vius fins a nivells impensables poc temps abans. Però el coneixement en un camp científic té quasi sempre com a conseqüència la possibilitat d'actuar sobre el sistema que es coneix. I d'ací ha sortit la biotecnologia moderna, que dóna unes possibilitats d'aplicació que per a alguns són il·limitades, i per a altres, molt preocupants. El debat, si no el conflicte, és doncs inevitable. D'altra part, aquestes tecnologies modifiquen radicalment la feina dels biòlegs moleculars d'arreu, i influeixen molt els objectius i la manera de treballar d'aquesta branca de la ciència. I això afegeix incertesa a un horitzó que es preveu proper.

La biologia molecular

En un principi, la biologia molecular prové de la reflexió biològica més influïda per la física. Durant la primera meitat

d'aquest segle, seguint la ment de la física moderna estructura de les molècules grans molècules que func d'aquesta aproximació hi sica actitud reduccionista lècules fins al seu nivell el seu funcionament. Aqu da de manera completa. solució de la primera pr encara hi ha gent que tr tot, del seu funcionamen aproximació ha produït d Les conseqüències que es ment de l'estructura del A zema i reproduceix la info palesa.

Des dels anys cinquant des estructurals sobre pro temps es van definint els funcionen dins de la cèl·l model de com la informa verteix en activitats biològ ARN i fent servir codis c Aquestes dades han propc eficaçia per a comprendre viva. Segons aquest mode reditària, són escrits en el processos de transcripció formació es converteix en proteïnes. Aquest model h nat el dogma central de la amb excepcions que es mu cara desconeguts, un dels cia ha efectuat aquest segle

El ADN recombinant

Però una nova etapa va cessari que fos possible aju provinents, entre altres, de la bioquímica o de la quími

d'aquest segle, seguint la carrera d'èxits que defineix el naixement de la física moderna, alguns d'aquells qui estudiaven l'estructura de les molècules varen enfocar el seu interès cap a les grans molècules que funcionen en les cèl·lules vives. En el fons d'aquesta aproximació hi havia el convenciment, dins la clàssica actitud reduccionista, que coneixent l'estructura de les molècules fins al seu nivell atòmic seria possible comprendre tot el seu funcionament. Aquesta esperança no ha estat confirmada de manera completa. Més de trenta anys després de la resolució de la primera proteïna a nivell atòmic, la mioglobina, encara hi ha gent que treballa per acabar de comprendre-ho tot, del seu funcionament. També és cert, però, que aquesta aproximació ha produït dades d'un abast biològic indiscutible. Les conseqüències que es van derivar, per exemple, del coneixement de l'estructura del ADN per comprendre com s'emmagatzema i reproduceix la informació biològica en són la prova més palesa.

Des dels anys cinquanta als setanta es van acumulant dades estructurals sobre proteïnes i àcids nucleics. Però al mateix temps es van definint els detalls de com aquestes estructures funcionen dins de la cèl·lula. En particular es va definint un model de com la informació que és escrita en el ADN es converteix en activitats biològiques a través de molècules com el ARN i fent servir codis de traducció com és el codi genètic. Aquestes dades han proporcionat un marc conceptual de gran eficàcia per a comprendre les funcions essencials de la cèl·lula viva. Segons aquest model, els gens, unitats d'informació hereditària, són escrits en el ADN de manera lineal i, mitjançant processos de transcripció en ARN i de traducció, aquesta informació es converteix en activitats que trobem en forma de proteïnes. Aquest model ha donat lloc al que ha estat anomenat el dogma central de la biologia molecular i que constitueix, amb excepcions que es multipliquen cada dia i amb detalls encara desconeguts, un dels avanços més importants que la ciència ha efectuat aquest segle.

El ADN recombinant

Però una nova etapa va ser coberta poc després. Va ser necessari que fos possible ajuntar dades teòriques i metodologies provinents, entre altres, de la microbiologia, de la genètica, de la bioquímica o de la química orgànica perquè la biologia mo-

lecular pogués enfrontar-se amb la seva etapa més poderosa i que va començar encara no fa vint anys. Es tracta de metodologies, conegudes per enginyeria genètica o per tècniques de ADN recombinant, que permeten d'aïllar, seqüenciar, manipular pràcticament a voluntat (recombinar-los *in vitro* segons la terminologia genètica) i reintroduir en els organismes vivents qualsevol fragment de ADN de qualsevol origen. Si tenim en compte que el que defineix les característiques físiques d'un individu és el conjunt dels seus gens escrits en el ADN, podem comprendre la importància d'aquestes noves tecnologies. Perquè, si bé ens estan permetent conèixer l'estructura i el funcionament dels gens i, per tant, la seva patologia, també les podem fer servir com a instruments de producció.

Les actuals eines de què disposem ens permeten d'aïllar pràcticament qualsevol gen d'un organisme biològic, ja sigui un virus, un bacteri, un animal o una planta. Això vol dir que en podem saber la informació que conté (interpretar-la ja és un altre problema), utilitzar-lo per conèixer el seu funcionament o modificar-lo a voluntat. Aquesta possibilitat d'aïllar pràcticament qualsevol gen implica que, si el seu producte té interès (la insulina, l'hormona del creixement, una vacuna etc.), en podem fer una producció (amb sort) pràcticament il·limitada.

Un cop aïllat un gen o un fragment de ADN qualsevol d'una espècie, podem fer-lo servir per detectar-lo en el ADN de qualsevol individu i estudiar les seves variacions. Això es pot fer en una mostra de teixit viu qualsevol i, per tant, es pot convertir en una eina de diagnòstic molt valuosa. Això és cert fins al punt que el que s'anomena sondes de ADN són ja aplicables fins i tot per a detectar de quin individu procedeix una mostra biològica qualsevol (de sang, esperma, cabells o pell, per exemple). En aquests moments es parla molt seriosament d'endegar un projecte d'aïllar i seqüenciar tot el genoma humà, és a dir, llegir la totalitat del ADN que conté un individu humà. Aquesta és una feina que amb l'actual metodologia pot representar un pressupost de milers de milions de dòlars, uns deu anys de feina i bastants més per a extreure'n el significat de la informació que conté. A dins d'aquesta enorme massa d'informació es trobaran els gens, que són una part decisiva del que defineix un individu de l'espècie humana. Aquesta llista d'algunes de les conseqüències de les metodologies del ADN recombinant ens permet de comprendre per què s'hi interessin les grans indústries i, sobretot, les companyies farmacèutiques i del diagnòstic.

Els organismes transg

Però és que a més d'animals modificats si volguéssim, podria ser possible que es creessin noves espècies bacterianes i fonges, i que la seva capacitat de cedència exògena és tan gran que, per exemple, podrien convertir-se en veritables llevats, que tenint-se en compte que les seves cèl·lules són més petites que les dels humans, i, per tant, produeixen més productes per unitat d'aproximades a les dels humans, podrien transformar-se en fàbriques de gens en espècies de llevedura. Només cal pensar en les productores d'antibiòtics, ja que amb aquesta metodologia

D'altra banda, ja s'han creat i animals transgènics de diverses espècies. En el cas de les plantes, els gens externs en el tabac, la begonya o la petúnia. Tot i que aquests gens no resisteixen, com a transformar-les no manes dos grups americans, els primers gens transgènics són els que produeixen el primer èxit ha estat en el tabac que li permetria fer possible que la plàsticitat faci en el futur els objectes

Igualment ja és possible que es creï qualsevol en certes espècies de animals. Les metodologies són molt senzilles per obtenir animals modificats, ja que la producció en l'embrió fecundat és molt senzilla com perquè l'embrió produeixi individus transgènics. Aquestes aproximacions tenen per a estudiar com funcionen els gens i també permeten produir varietats r

Els organismes transgènics

Però és que a més de poder aïllar gens els podem reintroduir, modificats si volem, en individus de pràcticament qualsevulla espècie biològica. Això és veritat en bacteris i per a moltes espècies bacterianes la seva transformació amb gens de procedència exògena és una tasca de rutina. Si el producte dels gens té, per exemple, un interès farmacèutic, els bacteris s'acaben convertint en veritables *fàbriques* vives. El mateix es pot dir dels llevats, que tenen sobre els bacteris l'avantatge que les seves cèl·lules són més similars a les dels animals o les plantes i, per tant, produeixen proteïnes modificades que poden ser més aproximades a les dels organismes superiors. En aquests moments la transformació, és a dir, la introducció de gens exògens en espècies de llevat o fongs és un tema d'interès extraordinari. Només cal pensar en la importància d'espècies com les productores d'antibiòtics per a adonar-se de la transcendència d'aquesta metodologia.

D'altra banda, ja s'aconsegueixen, en el laboratori, plantes i animals transgènics de manera rutinària, almenys de certes espècies. En el cas de les plantes, ja s'ha aconseguit d'introduir gens externs en el tabac, la patata, el tomàquet, l'arròs, la noyera o la petúnia. Tothom pensa que per a espècies que encara es resisteixen, com algunes lleguminoses o cereals, arribar a transformar-les només és qüestió de temps. Fa poques setmanes dos grups americans publicaven la transformació de la soia. Els primers gens que s'estan introduint en aquestes plantes són els que produeixen resistència a certs patògens. Un dels primers èxits ha estat la introducció d'un gen d'origen bacterià en el tabac que li produeix resistència a l'atac d'insectes. És possible que la plasticitat que té el genoma de les plantes les faci en el futur els objectes privilegiats d'aquestes metodologies.

Igualment ja és possible introduir i expressar un gen qual·lvol en certes espècies d'insectes, amfibis o mamífers. Les metodologies són molt senzilles en cèl·lules en cultiu. Si es tracta d'obtenir animals modificats, el ADN s'introdueix per microinjecció en l'embrió fecundat. La metodologia en ratolins és prou senzilla com perquè hi hagi empreses que per encàrrec produeixin individus transgènics amb el gen que se'ls envii. Aquestes aproximacions tenen, sens dubte, una importància enorme per a estudiar com funcionen els gens en aquestes espècies. Però també permeten plantejar els projectes més fantasiosos per aconseguir varietats millorades d'animals o plantes. I també

plantegen problemes ètics per la seva aplicació en aquestes espècies i, per què no?, en l'home.

La possibilitat de la teràpia gènica s'està investigant amb molta intensitat. La seva finalitat és la de corregir, mitjançant aquestes metodologies, malalties que tenen la seva base en el malfuncionament de gens, ja sigui per canvis en l'organisme adult com és el cas de moltes malalties tumorals. Els actuals experiments pretenen aconseguir que en cèl·lules com les de la sang o del moll de l'os que es poden extreure i reimplantar en l'individu es pugui introduir un gen de funcionament normal quan el pacient tingui una malaltia causada pel malfuncionament d'aquest gen. Ja es parla de tècniques de transformació de gran eficàcia que podrien modificar els gens de tot l'individu adult, encara que està per demostrar que això sigui factible. Com es pot veure la versatilitat de les noves metodologies de biologia molecular és molt extensa i pot donar lloc a aplicacions molt diverses que han atret l'atenció de noves companyies i de grans empreses.

La biotecnologia

Malgrat l'allau de noves aplicacions a què està donant lloc la biologia molecular, aquestes no són tota la biotecnologia. De fet, aquesta ciència és tan vella com la mateixa civilització. El pa, el vi o la cervesa són productes de fermentacions i com a tals es tracta d'aplicacions d'organismes vivents, els llevats, per a la producció d'interès comercial. I aquestes aplicacions no han exhaurit la seva potencialitat. El fet és que hi ha una recerca molt intensa sobre aquests processos. En temes com la depuració de les aigües, l'aprofitament dels residus animals o industrials, la producció de noves fonts d'aliments o l'optimització d'actuals processos de tractament, la recerca biotecnològica és molt activa. També ho és l'optimització mateixa dels processos industrials. És evident en aquest sentit que en últim terme l'èxit d'un procediment biotecnològic recau en el funcionament eficient de la planta de producció; per tant, el disseny de nous tipus de reactors, l'escalada des del laboratori a la gran producció són objecte d'una recerca molt intensa i imprescindible per a una biotecnologia aplicable.

En disciplines que fins fa poc temps no eren considerades per alguns dins la biotecnologia, com ara la immunologia, aplicacions de cara al diagnòstic o la teràpia són evidents. L'apa-

rició de les tècniques i els mètodes de detecció d'una especificitat extracel·lular, mica orgànica, apareix o d'àcids nucleics, que química de proteïnes com l'enginyeria proteica amb noves propietats les actualment existent la notícia que havia e teïna que fixava DDT, duïda per bacteris que grat que l'eficàcia de indica per on poden ar pot veure, disciplines i tecnologia i li donen t metodologies aparentmen grafia de molècules bic branques de la biotecr

Cal dir també que transgènics en el labor flueix en els gens de le derar la varietat de raonar-nos d'aquest fet. I nètica clàssica s'aplica és el cas dels cereals o fets ens indiquen per que podem obtenir i p sibles perills de les nov dem fer és una modif dirigida i més eficaç c l'eficàcia de les noves portant que els seus re trol.

D'altra banda, es p fet, obrint noves porte actualment, una certa aquells qui consideren tecnològiques de les n recombinant) amb aqu aplicació d'organismes veis. De fet, els països tecnologies més d'avar

rició de les tècniques d'anticossos monoclonals ha permès que els mètodes de detecció de patògens tinguin una sensibilitat i una especificitat extraordinàries. En altres camps, com la química orgànica, apareixen aplicacions de la química de pèptids o d'àcids nucleics, que tenen un interès creixent. Igualment la química de proteïnes està donant lloc a noves metodologies, com l'enginyeria proteica, que pretén la síntesi de proteïnes amb noves propietats o amb propietats millorades respecte a les actualment existents. No fa gaire es va llançar a la premsa la notícia que havia estat dissenyada per ordinador una proteïna que fixava DDT, el seu gen sintetitzat i la proteïna produïda per bacteris que efectivament era fixadora del DDT. Malgrat que l'eficàcia de la fixació fos baixa, aquest resultat ens indica per on poden anar les coses d'aquí a poc temps. Com es pot veure, disciplines molt diverses convergeixen cap a la biotecnologia i li donen una potencialitat enorme. Fins i tot metodologies aparentment tan bàsiques com la mateixa cristal·lografia de molècules biològiques s'estan convertint en una de les branques de la biotecnologia.

Cal dir també que si bé ara podem fer animals o plantes transgènics en el laboratori, ja fa molts segles que l'home interflueix en els gens de les espècies biològiques. Només cal considerar la varietat de races de gossos o de blat de moro per adonar-nos d'aquest fet. I ja fa més de cinquanta anys que la genètica clàssica s'aplica a vegades amb èxits espectaculars, com és el cas dels cereals o dels animals per a la ramaderia. Aquests fets ens indiquen per on poden venir algunes limitacions del que podem obtenir i probablement també els límits dels possibles perills de les noves tècniques. Certament el que avui podem fer és una modificació genètica molt més profunda, més dirigida i més eficaç del que permetien els mètodes clàssics. I l'eficàcia de les noves tècniques anirà creixent. Per tant, és important que els seus resultats tinguin un grau creixent de control.

D'altra banda, es pot dir que la biologia molecular està, de fet, obrint noves portes a tecnologies que ja existien. Es dona, actualment, una certa polèmica terminològica que enfronta aquells qui consideren només biotecnologia aquelles aplicacions tecnològiques de les noves metodologies (sobretot les del ADN recombinant) amb aquells per als quals la biotecnologia és tota aplicació d'organismes vivents per a l'obtenció de béns i serveis. De fet, els països més avançats donen més atenció a les tecnologies més d'avanguardia, mentre que els països que no te-

nen una estructura científica o empresarial suficient s'acantonen en els camps més tradicionals. En aquest sentit, el que passi a Catalunya pot ser molt interessant.

La transformació de la biologia molecular

Amb sorpresa per a molts d'ells, els biòlegs moleculars han vist que el seu treball començava a interessar els industrials. Aquest fet ha tingut conseqüències molt diverses. Una d'elles és l'aparició d'un instrumental i d'uns reactius totalment nous que ofereixen a l'investigador unes possibilitats de treball impensables fa poc temps. Avui ja són normals en molts laboratoris aparells de síntesi automàtica de ADN, d'extracció de ADN, de síntesi o seqüència de pèptids i proteïnes, i aviat ho seran els seqüenciadors automàtics de ADN. Evidentment, aquests aparells requereixen l'ús de potents ordinadors per a recollir i elaborar la quantitat enorme d'informació que produeixen. Efecte directe d'aquesta tendència és l'encariment de la recerca i la necessitat d'agrupar els equips de recerca en centres en els quals es pugui optimitzar l'ús d'instruments i on es puguin relacionar grups amb experiències diverses.

D'altra banda, alguns científics, sobretot els americans, han reaccionat d'una manera nova dintre d'aquesta professió: tractant d'enriquir-se. I alguns ho han aconseguit de manera espectacular. Els casos més coneguts han estat els dels qui a l'inici de la utilització de la metodologia del ADN recombinant varen fundar empreses que o han tingut èxit per elles mateixes o han estat absorbides per empreses més grans. Entre les primeres es troba Genentech, empresa californiana que ha mantingut un nivell de recerca (i de publicacions) molt superior a la mitjana dels grans laboratoris públics i que ha convertit un grup de biòlegs moleculars en multimilionaris en dòlars. D'altra banda, alguns directors de bons grups de recerca han rebut, i acceptat en molts casos, ofertes milionàries per a dirigir grups de recerca privats. No hi ha dubte que aquests fets han variat de manera decisiva el tipus d'orientació de la recerca dels grups que volen o han estat forçats a entrar en aquesta mena de competició. D'altra banda, en alguns camps la recerca, per imposició dels seus finançadors industrials, s'ha tornat més secreta, i en alguns casos ha perdut la propietat de ser aprofitable per a tota la humanitat, que ha caracteritzat l'activitat científica des de sempre. Aquesta tendència fa, també,

que la societat en el seu desenvolupament biològic en el futur. Diques excepcions, aquesta tendència fa arribar els avanços al mercat.

En aquesta tendència els gestors de la política que financen la recerca creixent de tal manera que els finançadors vulguin renouar no té bona premsa, avui ja ha estat una de les raons dels actors de la política científica catalana, han deixat ben clar que el finançament adequat, hauria de venir dels industrials. Malgrat que a l'Ària del nostre país en aquest camp hagin quedat minimitzats, la tendència lauradament això és a

Mirant cap al futur

Per a alguns la biotecnologia millorada permetrà reduir la contaminació de l'ambient. Per a d'altres, la contaminació de l'ambient amb productes químics i previngudes millor i menys tòxica es podrà aconseguir amb l'ús de dispositius electrònics es podran aconseguir amb aquests, la biotecnologia dels biosensors biològics, ha de donar resposta a la natura, amb un ús més racional d'una civilització més humana. És ben probable que alguna vegada que poques, abans de

Per a altres s'està ja treballant a l'ambient bacteris que s'usen i amplificant virus que s'usen com a línia de pensament els quals poden ser prova de la producció de medicaments, la del camp. Per a

que la societat en el seu conjunt pugui arribar a no controlar uns desenvolupaments que podrien tenir importants efectes biològics en el futur. D'altra banda, és cert també que, amb poques excepcions, aquest lligam de la recerca amb la indústria fa arribar els avanços de la ciència amb una gran velocitat al mercat.

En aquesta tendència han col·laborat de manera decisiva els gestors de la política científica. Les despeses de les agències que financen la recerca en l'àrea de la biologia molecular han crescut de tal manera, que és comprensible que els seus finançadors vulguin rendabilitzar-les. La ciència per la ciència no té bona premsa, avui dia. No es ven. En el nostre país aquesta ha estat una de les rares unanimitats polítiques. Tant els gestors de la política científica europea, com espanyola, com catalana, han deixat ben clar que, si els científics volien un finançament adequat, haviem de fer una recerca que interessés els industrials. Malgrat tot, el migrat interès real de la indústria del nostre país en aquest camp ha fet que aquests efectes hagin quedat minimitzats. I en part hauríem de dir que malauradament això és així.

Mirant cap al futur

Per a alguns la biotecnologia és la panacea del futur. Plantes millorades permetran de prescindir d'adobs o pesticides que contaminen l'ambient. Microorganismes modificats eliminaran la contaminació de l'aire i de l'aigua. Les malalties podran ser previngudes millor i un nou tipus de teràpia més dirigida i menys tòxica es podrà establir. Fins i tot els mateixos circuits electrònics es podran fer amb productes biològics. Segons aquests, la biotecnologia, l'ús productiu dels mateixos processos biològics, ha de donar una tecnologia menys agressiva amb la natura, amb un ús més racional de l'energia, ha de produir una civilització més harmònica amb l'ecologia del planeta. I és ben probable que algunes d'aquestes prediccions es donin, encara que poques, abans del 2000.

Per a altres s'està jugant amb foc. Estem utilitzant i llançant a l'ambient bacteris que poden ser patògens, estem modificant i amplificant virus que no sabem què faran. Seguint aquesta línia de pensament els animals transgènics mai no resistiran la prova de la producció en una granja, ni les plantes modificades, la del camp. Per a aquests estem manipulant allò que de-

fineix de manera més profunda un individu, el seu missatge genètic. Com decidirem què és el que cal modificar? Qui decidirà quins caràcters genètics cal eliminar? No hi ha dubte que es tracta de qüestions que cal afrontar i decidir abans que hi hagi algun tipus de problema. Cal, a més, tenir en compte que la situació varia de manera vertiginosa, i fa difícil, als mecanismes tradicionals de control social, seguir el pas de la tècnica.

També s'ha dit que moltes tecnologies clàssiques no estan esgotades. La ciència de materials gairebé comença i pot donar productes inorgànics nous tan adaptats a les necessitats de la nostra societat com els biològics. La química clàssica encara pot donar productes amb una eficiència superior a la d'alguns dels produïts per biotecnologia. Els microbiòlegs ens sorprenen amb nous organismes de propietats molt diverses que potser es podran aprofitar mitjançant tècniques clàssiques. I la metodologia de la genètica clàssica serà sempre necessària abans de posar una nova varietat de planta o d'animal al mercat. Probablement tot això sigui també cert.

No hi ha dubte que l'aparició de la nova biotecnologia pot tenir un impacte decisiu en la manera com entenem els éssers vius i com interaccionem amb ells. Tindrà molt probablement un impacte sobre com planifiquem la pròpia vida. Tindrà un impacte molt probable en grans camps de la producció industrial. De moment, aquestes aplicacions ja tenen ara mateix un impacte en la manera com el científic encara els problemes que es planteja.

El conflicte d'identitat política-cultural per una nacional-popular al País Valencià ha comportat una continuïtat de flexions i propostes sobre la problemàtica que a s'esdevé en pensar sobre la social i nacional de l'antic País Valencià. És d'aquesta manera que el 1962, Fuster, a *Nosaltres valencians*, proposà el debat —per escollir una data coet d'alguna manera assenyalada la junctura de valencianisme i catalanisme— en termes de catalanisme i valencianisme: «la nostra manlles catalanes és la nostra manlles catalanes.» I la catalanitat del País Valencià (que, alhora, planteja el qüestionament o no d'una nacionalitat: els Països Catalans dels punts nuclears en què s'ha de seguir la via valenciana. Igualment, planteja un marc més global —que planteja la proposta de la nació cultural i política; o el que suposava un marc nacional com a identitat i oposició, envers un marc nacional establert, el 1984, a *La nació pura*, un marc delimitat emmarcat en el catalanisme —recordeu la relació de liderat ibèrica i pròpia política no-dependentista: *ser pot* —per suggerir on s'havia d'e