



Monografies de les Seccions de Ciències, 14

**FRONTERES  
DE LA CIÈNCIA**

UNIVERSITAT CATALANA D'ESTIU  
INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS



**INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS**

**Monografies de les Seccions de Ciències, 14**

SECCIÓ DE CIÈNCIES I TECNOLOGIA  
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

**FRONTERES  
DE LA CIÈNCIA**

Actes del curs que fou impartit a la  
XXV Universitat Catalana d'Estiu,  
a Prada de Conflent, del 16 al 26 d'agost de 1993

Edició a cura de  
SALVADOR ALEGRET i JULI G. PERETÓ

UNIVERSITAT CATALANA D'ESTIU  
INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS  
BARCELONA, 1997



# FRONTERES DE LA CIÈNCIA

This One



59UR-7RA-9PKK



**INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS**

**Monografies de les Seccions de Ciències, 14**

SECCIÓ DE CIÈNCIES I TECNOLOGIA

SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

**FRONTÈRES  
DE LA CIÈNCIA**

Actes del curs que fou impartit a la  
XXV Universitat Catalana d'Estiu,  
a Prada de Conflent, del 16 al 26 d'agost de 1993

Edició a cura de  
SALVADOR ALEGRET i JULI G. PERETÓ

UNIVERSITAT CATALANA D'ESTIU  
INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS  
BARCELONA, 1997

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP:

**Fronteres de la ciència**

**Bibliografia.** — Inclou: Envel·liment cerebral i senilitat.

Curs impartit a la XXIV Universitat Catalana d'Estiu,

Prada de Conflent, del 15 al 23 d'agost de 1992

ISBN 84-7283-371-2

I. Peretó, Juli G., ed. II. Alegret, Salvador, ed.

III. Universitat Catalana d'Estiu IV. Institut d'Estudis

Catalans V. Col·lecció 1. Ciència — Congressos

5/6(061.3)

Disseny gràfic de Maria Casassas

© Els autors dels articles

© 1997, Institut d'Estudis Catalans

Editat per l'Institut d'Estudis Catalans

Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: octubre de 1997

Tiratge: 600 exemplars

Compost per Fotocomposició gama, sl

Arístides Maillol, 3, 1r 1a. 08028 Barcelona

Impressió a Limpergraf, SL

Carrer del Riu, 17. 08291 Ripollet

ISBN: 84-7283-371-2

Dipòsit Legal: B. 37756-1997



## FRONTERES DE LA CIÈNCIA

### *Professors:*

SALVADOR ALEGRET.\* Departament de Química. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.

ALFRED GINER-SOROLLA.\* College of Medicine. University of South Florida. Tampa. EUA.

ANTONI GRANELL. Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de Plantes. València.

SANTIAGO NONELL I MARRUGAT. Institut Químic de Sarrià. Universitat Ramon Llull. Barcelona.

CARLES PERELLÓ. Departament de Matemàtiques. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.

ÀNGEL ROMO. Institut Botànic. Barcelona.

BARTOMEU SIGALÉS. Departament de Màquines i Motors Tèrmics. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona.

ENRIC VERDAGUER. Departament de Física. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.

### *Coordinadors:*

SALVADOR ALEGRET.\* Departament de Química. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.

JULI G. PERETÓ. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Universitat de València.

ADOLF TOBEÑA. Departament de Farmacologia i Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.

---

\* Membre de l'Institut d'Estudis Catalans.

**Aquest llibre sobre les fronteres de la ciència ha estat completat amb les actes del curs Envel·liment cerebral i senilitat que fou impartit a la XXIV Universitat Catalana d'Estiu, a Prada de Conflent, del 15 al 23 d'agost de 1992, pels professors Carme Junqué, Rosa M. Escorihuela i Albert Fernández-Teruel.**

**Les actes són recollides als capítols 9 i 10 d'aquest volum.**

---

## PREFACI

---

És amb una disposició de caire plaent que he acceptat prologar aquest volum. La col·lecció a la qual pertany és fruit palpable d'allò que al llarg dels anys, i no sense esforços de tota mena, s'ha anat plasmant com una necessitat de servei inqüestionable: que l'UCE de Prada fos cada dia més universitat, és a dir, que el seu nom correspongués a la manifestació que es fa anualment a la fi d'agost al municipi de Prada de Conflent. En la determinació d'aquesta línia, tant en l'agencament com en l'avanç es va comptar amb dues figures cabdals el doctor Enric Casassas i el professor Max Cahner, presidents en diferents etapes.

Als Països Catalans, cal considerar que són les universitats aquelles que realitzen majorment la recerca. És una veritat inqüestionable que els camins de la ciència no estan ni han estat mai al llarg dels segles únicament circumscrits a l'*alma mater*.

Avui, tota institució que llueix l'atribut d'universitària no pot restar al marge dels camps de reflexió científica en general, tal com la societat actual demana. Sobretot si la institució universitària sorgeix de la societat civil, com esdevé en el cas de la Universitat Catalana d'Estiu.

Un projecte universitari, per bé que sigui d'estiu, ha d'establir unes prioritats d'acord amb un camp de reflexió important. Si aquest projecte abraça l'àmbit dels Països Catalans, ha de poder respondre, dir alguna cosa des de l'àmbit de la ciència en aquells camps de la recerca que han avançat en llurs treballs. Esdevenir l'exponent comú de la tasca científica de centres i institucions —heus aquí el gran rept de la manifestació de Prada— i oferir una cara presentable en el marc de l'Europa que es construeix —fent sentir la veu conjunta d'a-

questa plataforma mediterrània que componen el Principat, la Catalunya Nord, el País Valencià, les Illes Balears, Andorra, la Franja de Ponent i l'Alguer—, no es pot considerar una entelèquia, és en realitat un deure que ultra el sentit de servei que inclou, resta absolutament justificat per la presència de les universitats en el patronat de l'UCE i és constatable en els apartats del programa establert cada any.

No vol dir pas que un projecte com el que descrivim hagi de bandejar altres opcions formatives i lúdiques, però apostaríem sense dubitacions per un predomini programàtic concordant amb els criteris universitaris o d'extensió universitària més que no pas amb una línia de contingut alternatiu i lúdic.

Aquest va ser el projecte de l'edició del 1995 de la Universitat Catalana d'Estiu.

Certament va ser un projecte que aspirava a la formalitat i solidesa acadèmica, a la profusió d'elements d'extensió universitària, que volia entendre el lleure com un element complementari i no com a l'essència de la seva existència. I evidentment aquest propòsit va ser perfilat amb una planificació estrictament acurada i amb uns criteris ben definits per a l'establiment de prioritats.

Si hem escrit que la Universitat Catalana d'Estiu de Prada havia d'esdevenir un exponent científic i cultural dels Països Catalans, no podem obviar que li calia en aquell 1995, en la seva XXVII edició, una estructura adient a l'objectiu que es proposava.

El bastiment d'aquesta estructura cal reconèixer-lo en l'equip rector, que en la seva majoria va donar el consell ajustat, va aconseguir el to adequat a la institució i va treballar generosament.

Igualment l'organització basada en una administració amb responsabilitat segmentada i alhora coordinada va ésser la clau d'una oferta atraient amb certs perfils que permetien besllumar un nou horitzó i el camí per arribar-hi. Sense una ordenació adient res no hagués estat possible, perquè el garbuix no és mai bon coixí ni per a la cultura, ni per a la ciència, ni per a la reflexió.

El risc d'aquella edició va ser gran, tan gran que l'any següent la major part dels responsables no varen repetir en llurs funcions en l'equip rector.

La satisfacció, però, de la feina que es volia ben feta, basada en el rigor en tots els àmbits, a favor del servei al poble dels Països Catalans, va esdevenir la millor paga.

Avui dia, en l'àmbit dels coneixements i de la recerca s'albira un nou renaixement en el sentit que la pluridisciplinarietat sorgeix

com una pràctica indispensable. La recerca en una àrea concreta no es presenta deslligada d'aquelles que li són més properes, fins i tot quan l'afinitat no hi és present. Llengua i ecologia, llengua i lògica, llengua i economia, són binomis que es presenten en aquest camp concret en estudis publicats fa poc. La circumstància que viuen els Països Catalans actualment demana dedicació a l'estudi i a la recerca de problemes socials, econòmics, lingüístics, en el marc d'aquesta conjunció científica que s'imposa i que Prada, l'UCE de Prada, hauria afrontat en relació amb els grans temes que són objecte de preocupació social i que des de les mateixes facultats universitàries es treballen.

És el gran servei que es va voler fer en aquella edició del 1995 i que, a hores d'ara, no ha perdut vigència, ans al contrari, guanya interès d'acord amb la prestació que cal donar.

L'UCE continua fent camí, com no podia ser altrament, i és el nostre desig que la llegenda que presidí l'acció de l'equip rector del 1995 «Independència intel·lectual i política i esdevenir plataforma de projecció de la ciència catalana a Europa», es mantingui d'ensenyar en aquest vaixell estiuenc que no ha de claudicar davant les mars mogudes per vents de ponent, del nord, o del cor mateix de la pàtria comuna.

Joaquim Arenas i Sampera\*

---

\* President de la Universitat Catalana d'Estiu 1995.



---

# 1. LA FRONTERA DELS MODELS MATEMÀTICS

---

Carles Perelló\*

La matemàtica és com el llenguatge, una habilitat emergent de la interacció de l'home amb el seu entorn. Li dona la capacitat d'expressar amb precisió propietats quantitatives i qualitatives dels fenòmens amb què es troba: la quantitat, la forma, l'estructura, etc. Ha esdevingut l'eina amb la qual es poden modelitzar, mitjançant els seus conceptes i símbols abstractes, les característiques dels objectes i les lleis que regulen el seu comportament. Aquests models permeten entendre, és a dir, racionalitzar, millor els fenòmens que observem, fins al punt que podem, en molts casos, fer prediccions acurades.

Entre els primers models matemàtics que no es limitaven a donar eines per a comptar i mesurar es troba el treball d'Arquimedes sobre els cossos flotants. En aquest treball es determina l'estabilitat d'objectes en forma de paraboloides de revolució truncats i massissos que suren, com si fossin naus marines. Ja no es tracta només de comptar i de mesurar, ni tampoc de descriure, com en els *Elements* d'Euclides, sinó d'aplicar les relacions matemàtiques conjuminades amb les lleis abstractes de l'observació, que en el cas del nostre savi de la Magna Grècia eren les de la palanca i les de les forces sobre els cossos submergits o no, per poder dir quelcom important sobre l'estabilitat dels cossos flotants. Amb tot, dubtem que els resultats d'Arquimedes fossin utilitzats per al disseny de naus, encara que, certament haurien de contribuir a la comprensió del motiu del seu trabucament.

El treball que acabem d'esmentar d'Arquimedes constitueix vertaderament una gran excepció: de fet és l'únic treball de ma-

---

\* Departament de Matemàtiques. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra.

temàtica aplicat a l'explicació d'un fenomen dinàmic que es basa en les lleis de la física abans de Galileu. Certament, mentrestant es va utilitzar la matemàtica per a donar models de comportament, però eren models descriptius i no servien per a explicar aquest comportament a partir de lleis físiques elementals. Per exemple els models geomètrics del sistema solar donats per Ptolemeu, Copèrnic i Kepler eren d'aquest tipus.

De fet no va ser fins que es va respectar la natura, és a dir, fins que es va observar i experimentar amb fenòmens naturals, en comptes de treure's del cap (o d'algun llibre) les lleis de comportament, que no es va començar a desenvolupar la ciència moderna i, amb ella, la matemàtica, que en forma part solidària. Això va ocórrer al segle XIV, quan a Europa la filosofia escolàstica va entrar en crisi. Amb tot encara haurien de passar alguns segles abans no es poguessin obtenir models matemàtics vàlids i no trivials que expliquessin els fenòmens físics.

Un dels primers exemples és el comportament sota l'acció de la gravetat d'un objecte llençat al buit, que va ser explicat per Galileu a principis del segle XVII, dos mil anys després dels treballs d'Arquimedes!

Observem, però, que a principis del segle XVII ja s'havien fet obres humanes de gran envergadura, com són les esglésies gòtiques, de les quals avui no sabríem garantir el seu bon comportament sense una gran quantitat de càlculs, i possiblement amb un ordinador poderós. Aquestes construccions eren producte d'una llarga experiència del gremi corresponent i moltes s'ensulsiaven a mig fer.

En temps de Galileu, Fermat i Descartes van crear la geometria analítica i junt amb matemàtics de l'època van començar a bastir el càlcul infinitesimal i l'àlgebra moderna. A mitjan segle XVII destaca la utilització de la matemàtica en la modelització del comportament dels pèndols, amb el treball de Huygens, que, a part d'inventar el rellotge de pèndol, demostra la isocronia del pèndol cicloïdal. En el seu mètode de treball Huygens resulta un seguidor prou ajustat d'Arquimedes.

Amb tot, el progrés de la ciència i la seva matematització van ser prou lents fins que al mètode experimental no se li va afegir l'eina matemàtica apropiada per a expressar les lleis de la natura i per a modelitzar i tractar matemàticament els fenòmens.

El desllorigador, el que va obrir la capsa de Pandora, va ser el càlcul infinitesimal que havent estat gestat al llarg del segle XVII veu la llum a finals d'aquest segle de la mà de Newton i de Leibniz.



Aquesta eina permet expressar les lleis de la natura amb precisió, tant les que es refereixen al moviment com les que tracten de la forma de les coses. El primer exemple de la seva aplicació és la llei de Newton que relaciona la segona derivada de la posició amb la força sobre una partícula. Aquesta llei junt amb la de la gravitació de Newton mateix, que expressa la força que les partícules materials exerceixen entre elles segons la seva posició, li permet, ara sí, explicar els moviments dels planetes. I és amb aquestes eines que avui encara calculem la trajectòria d'astres i satèl·lits.

Després de les lleis de la gravitació i de la mecànica de partícules van anar apareixent nous models. En particular Euler a mitjan segle XVIII explica el comportament dels cossos rígids i començant amb el disseny d'una turbina hidràulica a reacció introdueix les lleis de la hidrodinàmica. També s'ocupa de la deformació i dels esforços en barres elàstiques (bigues i columnes), i arriba a donar el primer exemple de pèrdua d'estabilitat per bifurcació (arqueig de columnes). Per a fer tot aquest treball ha d'introduir tot un seguit de conceptes i notacions dintre del càlcul infinitesimal. Així com a Newton se li poden atribuir les primeres equacions diferencials ordinàries com a models, a Euler li corresponen les equacions en derivades parcials.

El segle XIX comença amb l'estudi que fan Cauchy i d'altres sobre l'equilibri de cossos elàstics, on introdueix per primera vegada de manera clara els conceptes d'esforç i de deformació i les seves relacions, que amb el temps donaran lloc a l'anàlisi tensorial. També en aquest mateix principi de segle Fourier fa el seu treball sobre transmissió de calor, i introdueix les eines matemàtiques de les sèries i la transformada que porten el seu nom.

Amb les eines de càlcul que s'anaven creant i amb l'expressió matemàtica de les lleis de la natura, la matemàtica va permetre modelar (i calcular) estructures mecàniques, bombes hidràuliques, turbines, calderes i mecanismes diversos.

A més de l'aplicació pràctica de la matemàtica, la segona meitat del segle XIX va veure aparèixer les grans teories de la física: les lleis de l'electromagnetisme amb Maxwell, les de la termodinàmica amb Boltzmann i d'altres, que ja van necessitar la seva pròpia matemàtica per a expressar-se, com passa, ja entrat el segle XX, amb la teoria de la relativitat general d'Einstein, que precisa de la geometria diferencial i en particular de l'anàlisi tensorial, i amb la mecànica quàntica que porta cap a un desenvolupament de l'anàlisi funcional, de la teoria de representacions, dels grups de transformacions, etc.

Cal esmentar aquí les aplicacions que tenen cada vegada més els models matemàtics a la biologia (a la dinàmica de poblacions, per exemple), a la química (a la cinètica de reaccions i la difusió, el control, etc.), a l'economia, a la termodinàmica lluny de l'equilibri, a la meteorologia, a l'estudi global dels canvis climàtics, etc.

En tot aquest procés les equacions diferencials han anat prenent més i més importància, d'una banda, perquè moltes lleis de la natura s'han expressat en els seus termes i, de l'altra, perquè, a pesar de les dificultats que presenta poder extraure'n resultats pràctics, això ha estat possible gràcies al progrés dels mètodes matemàtics i al fet que són tractables amb mètodes numèrics mitjançant els ordinadors digitals, que com que s'han anat fent cada cop més ràpids i capaçs permeten fer càlculs que sense ells serien inacabables. És així com a finals del segle XIX, de la mà de Poincaré i d'altres s'introdueixen mètodes i conceptes, molts d'ells qualitatiu, que permeten tractar els problemes d'estabilitat i de comportament asimptòtic, i que han resultat de gran importància per a la comprensió i tractament de molts fenòmens.

De fet els terrenys de la ciència en què els problemes dinàmics no han pogut ser reduïts a equacions diferencials han progressat poc en el seu tractament pràctic. Així passa per exemple amb la teoria de la relativitat i amb la mecànica quàntica: partint de les seves lleis no podem resoldre, ni expressar, els problemes de la dinàmica que tractem amb les lleis de Newton.

Fet aquest esbós molt incomplet de l'escalada mútua entre la ciència matemàtica i la seva aplicació pràctica, potser cal fer un repàs ràpid d'alguns dels camps de la tecnologia actual on la utilització dels models matemàtics resulta del tot indispensable.

1. Disseny i operacions d'avions, submarins, coets, satèl·lits, reactors nuclears, estructures i maquinària diversa, etc.
2. Predicció meteorològica.
3. Explotació pesquera i d'altres problemes ecològics.
4. Dinàmica econòmica.
5. Disseny d'elements de sistemes informàtics i de comunicació.
6. Fusió nuclear.
7. Estudis dels corrents marins, dels canvis climàtics globals, de la geodinàmica, dels aqüífers, etc.

Tot seguit analitzarem cada apartat.

1. A l'apartat 1 hem posat una llista, per força incompleta, dels problemes tecnològics que estan bàsicament resolts amb l'ajut

dels models matemàtics. Avui ja no s'introdueix un model d'avió dins un túnel de vent per a provar-lo, sinó que es simula el seu comportament aerodinàmic en un ordinador digital, que resol les equacions diferencials que modelen les condicions a les quals estarà subjecte l'aparell real.

En els altres apartats hem llistat una sèrie de problemes tecnològics que s'aborden matemàticament, amb models que fan servir les equacions diferencials, però que per culpa de diferents dificultats no es resolten del tot satisfactòriament. De fet direm que estan al límit, a la frontera de les capacitats de resolució mitjançant les eines matemàtiques.

2. Les dificultats en la predicció meteorològica són múltiples. El model que s'hauria de fer és massa complicat i és inviable a causa de la gran quantitat de coses que s'han de tenir en compte: orografia, tridimensionalitat, vents, humitat, temperatura, pressions, composició atmosfèrica, escalfament pel sol i per la terra, etc. El que es fa és utilitzar sistemes d'equacions en derivades parcials que simplifiquen molt el model per a la predicció global i particularitzar per a petites regions tenint en compte més factors. D'altra banda, el model, tot i simplificat, és prou complex per a necessitar un tractament amb els ordinadors més potents que es tenen; amb tot el nombre de dades sobre les condicions inicials que s'admeten és molt limitat, la qual cosa també limita l'exactitud del resultat. A més a més la dinàmica atmosfèrica és prou inestable perquè les prediccions no siguin vàlides si es volen fer per un temps massa llarg o segons la magnitud i exactitud del que es vulgui predir, per exemple, és impossible predir el temps que farà al cap d'un parell de dies.

3. Als problemes de dinàmica de poblacions i d'altres aspectes de l'ecologia ens trobem amb models d'equacions diferencials o amb diferències. Aquí la dificultat no es troba tant en el tractament matemàtic del model com en la seva validesa. El món de la vida és molt complex i desconegut i, en general, els models que se'n fan són tan simplificats i se'n coneixen els paràmetres tan malament que la seva fiabilitat és poca. Tot i així, ajuden a entendre els processos d'interaccions biològiques.

4. Poder pronosticar el futur de l'economia és un dels grans temes d'actualitat. Una altra vegada ens trobem amb una problemàtica molt complexa on, a més, entren les accions humanes. Actualment els estudis matemàtics de teoria econòmica es centren en els estudis dels equilibris i en la seva dependència en paràmetres. Per a

fer un estudi de la dinàmica macroeconòmica caldria tenir un bon coneixement de les lleis que la determinen i plasmar-les en un model matemàtic. Certament, tot i que hi ha força estudis amb equacions diferencials de problemes econòmics aïllats, en què l'home apareix com a controlador exterior, s'està lluny de poder-lo tenir en compte com un element dinàmic més, en què les seves decisions depenen de les altres variables del sistema.

5. Els elements de sistemes informàtics i de telecomunicacions ens porten cap al món microscòpic. Tot i que els models de les teories clàssiques són útils, ja hi apareixen problemes quàntics i relativistes que fan inviable una predicció totalment rigorosa.

6. El subministrament d'energia per fusió nuclear és un dels reptes seriosos que ha tingut la humanitat des del descobriment del fet que en unir-se nuclis d'elements lleugers es podia alliberar energia aprofitable per a l'home. Els darrers cinquanta anys han vist l'esforç continuat dels científics per a poder domesticar aquesta font d'energia per a profit de la societat. No ha estat debades; els *tokamaks* i els *stellarators* són promeses del fet que en un termini no massa llarg, deu o vint anys, es podrà obtenir energia útil d'aquests dispositius. Aquest és un bell exemple, ja no de la utilitat dels models matemàtics, sinó de la seva indispensabilitat. Així com és concebible, i realitzable, la construcció d'una catedral gòtica sense càlculs matemàtics sobre la resistència i l'estabilitat de la seva estructura, no és gens concebible anar construint prototips de *tokamaks* per veure com es van comportant, i desembocar així a l'enginyer reexit. Quan s'empren la construcció d'un d'aquests aparells, on s'esmercen bilions de pessetes i en què el seu bon funcionament depèn críticament dels paràmetres de construcció, s'ha de comptar necessàriament amb una simulació matemàtica a partir d'un model, que en aquest cas es fa a base d'equacions en derivades parcials.

7. L'estudi global del planeta Terra pel que fa a les seves condicions climàtiques representa un esforç enorme, en què s'han de tenir en compte les condicions astronòmiques i les interaccions entre els diferents components... —atmosfera, aigua, terra, vegetació, fauna, gels, éssers humans, etc.— a més del comportament per separat de cada un d'aquests per a poder fer un pronòstic vàlid. Aquest tipus d'estudi s'està portant a terme de manera parcial, per sectors, i exigeix models en què s'hagin fet simplificacions justificades que amitjanin les variables, d'altra manera contindria tant la meteorologia, com l'ecologia, com l'economia, que pel seu compte són prou intractables.

Com ha quedat patent dels exemples anteriors, hi ha diverses menes d'obstacles per a la completa satisfacció pel que fa a l'explicació i la predicció dels processos tecnològics i naturals. Certament un dels límits està donat per la possibilitat o no d'esbrinar la configuració i les lleis (naturals) que s'apliquen a un fenomen. Per exemple, un de ben sorprenent: quin paper té la llibertat, és a dir, l'albir humà (o no humà!) en els processos del món. Nosaltres, per simplificar, fem que l'acció de l'home aparegui als nostres models com a determinant de les condicions inicials, de frontera i en general de tots els mecanismes de «control» (govern) que suposem exteriors al seu procés autònom. Hi ha molts fenòmens que encara romanen sense teoria matematitzable, encara que van sent incorporats en el camp de la psicologia, la biologia, etc. En alguns casos com en el de la morfogènesi hi ha la «idea» del mecanisme, però sembla impossible aplicar-la a causa de la seva complexitat.

Una altra mena d'obstacle consisteix en el fet que els mètodes matemàtics que posseïm no siguin els adequats per a portar més endavant la resolució de certs problemes. Això pot passar amb la teoria de la relativitat i la mecànica quàntica. Una mica com passava abans de l'aparició del càlcul infinitesimal. Tenim dues possibilitats: o bé apareixeran nous mètodes, que ja s'haurien d'estar gestant (de la mateixa manera que s'estaven gestant els mètodes del càlcul infinitesimal molt abans de la seva aparició), o bé no n'apareixeran, ja sigui perquè no es trobin o ja sigui perquè no n'hi hagi!

Hi ha un obstacle que ja ha aparegut, i és el de la complexitat. Aquesta frontera apareix de dues maneres. D'una banda, hi ha la complexitat externa del sistema tecnològic o natural, que té tants components que resulta pràcticament impossible tenir en compte tots els factors que hi participen i que, si els poguéssim incorporar al model, aquest resultaria intractable des del punt de vista matemàtic o computacional.

D'altra banda, tenim la que anomenarem *complexitat interna*, i que es deu, no al fet que no es puguin tenir en compte tots els factors rellevants, ni al fet que el model matemàtic resulti particularment complex: poden ser poques variables i poques equacions, sinó al fet que es presentin fenòmens d'inestabilitat interna, als quals s'associen els noms de caos, atraient estrany, dinàmica complicada, quasi aleatorietat, etc., que fan impossible (no molt difícil, sinó impossible) poder fer prediccions a terminis relativament llargs.

Finalment, vull fer notar que hi ha dues maneres de tractar un

model matemàtic, essencialment diferents, i que les dues tenen les seves limitacions.

Una és la consideració rigorosa del model, diguem un sistema d'equacions diferencials, a partir del qual volem saber quin és el comportament d'algunes solucions. Els mètodes matemàtics de què disposem per a la resolució d'aquest tipus de problemes estan força limitats: hi ha uns quants sistemes teòricament tractables, però, certament, la majoria no ho són. Per exemple, sabem que en un model evolutiu de presa-depredador hi ha un equilibri de coexistència, però som totalment incapaços d'escatir-ne l'estabilitat o de saber si hi ha alguna diferència caòtica. Per què? Pot ser degut a poca traça o poc coneixement dels que hem abordat el problema, però també pot haver-hi una raó més pregona: que s'hagi d'inventar un nou mètode o que no n'hi hagi cap. Simplificar el model és un procediment normal. Hi ha casos, però, en què la simplificació no és acceptable: falsejaria totalment el problema.

L'altra és el tractament numèric del model, en el qual s'utilitzen els recursos dels ordinadors digitals per anar trobant les solucions que ens interessin, o algunes d'elles, i a partir d'això extraure les conclusions que ens interessin. Ja hem esmentat que les limitacions en aquest cas solen ser degudes a les capacitats dels ordinadors i també, és clar, a l'eficàcia dels mètodes de càlcul que fem servir. D'aquesta manera les possibilitats de l'ordinador constitueixen la frontera dels problemes que es poden tractar. És en aquest sentit on sembla que més s'ha anat fent retrocedir les fronteres de les possibilitats. Sense els ordinadors digitals tots els fenòmens referents al caos havien passat pràcticament desapercibuts i molts dels càlculs en què es necessiten solucions precises de les equacions: els llançaments de satèl·lits, per exemple, serien del tot impossibles.

Si hagués de resumir en unes quantes paraules com evolucionaran els models matemàtics i el seu tractament, diria que, a menys que apareguin nous mètodes, que no em puc ni imaginar, hi haurà una desacceleració, no en la incorporació de nous models, que seguiran apareixent i invadint, per exemple, les ciències econòmiques, etc., fins a arribar als nivells de la física, sinó en el tipus i la complexitat dels que siguin tractables matemàticament. Aquesta desacceleració serà mitigada per l'aparició d'eines de càlcul numèric molt més potents.

---

## 2. L'ORIGEN D'ESTRUCTURA A L'UNIVERS

---

Enric Verdaguer\*

L'Univers actual presenta estructures com ara galàxies, cúmuls de galàxies, supercúmuls i grans buits. També s'observa estructura a la radiació còsmica de fons tal com va descobrir el satèl·lit COBE l'any passat i s'ha confirmat recentment. L'origen de totes aquestes estructures és un dels problemes de més actualitat de la cosmologia moderna. Avui dintre del model cosmològic estàndard, tenim dues possibles explicacions per a l'origen d'estructura, ambdues es basen en possibles transicions de fase que tingueren lloc a l'univers molt primitiu i en la possible existència de matèria fosca encara no observada. Aquestes transicions poden haver donat lloc a una expansió molt ràpida (inflacionària) de l'Univers durant un breu període de temps o poden haver produït certs defectes topològics com ara cordes còsmiques i altres. En el model inflacionari l'origen d'estructura són fluctuacions quàntiques que tenen lloc a l'època de ràpida expansió i creixen ràpidament fins a convertir-se en les llavors sobre les quals la matèria s'acumula. En el model amb defectes topològics són les cordes còsmiques les llavors de l'acumulació de matèria per a formar estructures.

### 2.1. INTRODUCCIÓ

---

L'Univers actual sembla remarcablement homogeni a escales superiors als 200 Mpc ( $1\text{pc} = 3,1 \times 10^{16}\text{ m}$  o, aproximadament, 3 anys

---

\* Grup de Física Teòrica. Departament de Física. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra.

llum) tal com es comprova a partir de les observacions de la matèria lluminosa i de la radiació còsmica de fons de microones i de raigs X. Aquestes darreres indiquen una gran homogeneïtat fins a  $10^3$ - $10^4$  Mpc, la radiació de microones mostra una homogeneïtat d'una part a  $10^5$  i la radiació X d'un 1% com a mínim. Però a escales més petites observem estructures còsmiques com ara galàxies amb grandàries de 10-50 kpc, cúmuls de galàxies amb grandàries de 10 Mpc, supercúmuls i grans buits des de 100 Mpc i fins a 200 Mpc. L'any passat l'anàlisi de les observacions del satèl·lit COBE, (*cosmic background explorer*) (Smoot *et al.* 1992) va evidenciar fluctuacions en la temperatura de la radiació de fons de microones de l'ordre del micrograu, aquestes fluctuacions evidencien estructures en les escales més grans mai vistes. L'origen de totes aquestes estructures és un dels principals problemes de la cosmologia del *Big Bang* estàndard.

Fins fa pocs anys l'origen d'aquestes estructures es desconeixia. En el model estàndard la dinàmica de l'Univers a gran escala es tracta de manera purament clàssica, tant pel que fa al camp gravitatori (el qual fins avui encara no sabem com quantificar) com pel que fa a la matèria, la qual es tracta com un fluid perfecte: un fluid de radiació abans del desacoblament, quan la matèria i la radiació es troben en equilibri, i un fluid pols des del desacoblament fins avui. L'origen de les estructures es suposava que eren fluctuacions en la densitat d'energia de l'univers radiatiu, aquestes fluctuacions es dividien en dos tipus: adiabàtiques i isotèrmiques. En les primeres la densitat d'energia i la radiació fluctuen conjuntament, mentre que en les segones només la densitat d'energia fluctua. L'origen d'aquestes fluctuacions, però, era desconegut. Avui la dinàmica de l'univers molt primitiu es tracta considerant el camp gravitacional com un camp clàssic, però la matèria es tracta quànticament. L'aplicació de les teories de gran unificació per a descriure la matèria en l'univers molt primitiu ha donat lloc a dues possibles teories per a l'origen de les fluctuacions esmentades.

Independentment de l'origen d'aquestes fluctuacions encara cal un altre ingredient per a explicar les estructures de la matèria visible avui: la matèria fosca. Les fluctuacions que s'han observat en el moment del desacoblament de la matèria i la radiació, quan l'Univers tenia uns  $10^5$  anys, són insuficients per a explicar la formació de les galàxies i cal suposar l'existència de matèria fosca. L'evidència per a l'existència de matèria fosca, d'altra banda, també es mani-



fa en l'estudi de la dinàmica de les galàxies, cúmuls i supercúmuls. La matèria fosca pot consistir en neutrins massius o altres partícules més exòtiques encara no descobertes. Així doncs, l'origen d'estructura còsmica sembla que necessita ingredients que estan a la frontera de la física: les teories de gran unificació encara no han estat contrastades pels experiments i la naturalesa de la matèria fosca és desconeguda.

La primera i la més estudiada de les teories per a la formació d'estructura es fonamenta en el model inflacionari d'univers (Brandenberger, 1985). En aquesta teoria les llavors per a la formació d'estructura són les fluctuacions quàntiques del camp escalar, el qual és responsable de l'anomenada *ruptura de simetria*, que dóna lloc a la inflació. Les longituds d'ona d'aquestes fluctuacions microscòpiques que es produeixen durant el període inflacionari són inflades exponencialment, deixen l'horitzó i, després, tornen a entrar a l'horitzó de l'univers radiatiu (el període que segueix la inflació) com a pertorbacions del camp gravitatori a escales macroscòpiques. Aquestes pertorbacions donen lloc en certa manera a les fluctuacions adiabàtiques clàssiques.

La segona teoria es basa en els defectes topològics que es poden haver format en algunes transicions de fase a l'univers primitiu (Vilenkin, 1985). Els defectes que més prometen són les cordes còsmiques, el camp gravitacional d'aquestes cordes provoca les fluctuacions de densitat de matèria a l'univers radiatiu. Aquestes fluctuacions corresponen bàsicament a les fluctuacions isotèrmiques clàssiques. Encara que les cordes produeixen fluctuacions a escales més petites que l'horitzó, el mecanisme de generació de fluctuacions segueix tot el temps i pot donar lloc a les estructures a gran escala que veiem avui en la radiació de fons. En aquest article ens concentrarem en el model d'univers inflacionari.

## 2.2. EL MODEL INFLACIONARI

---

El model inflacionari d'univers va ésser proposat fa poc més de deu anys per A. Guth (1981), quan va aplicar alguns dels aspectes de les teories de gran unificació (teories que pretenen unificar les interaccions fortes amb les electrofebles) a l'univers primitiu. Aquestes teories prediuen que quan l'Univers tenia uns  $10^{-34}$  s, o equivalentment, una temperatura de  $10^{26}$  K (o  $10^{16}$  GeV) va sofrir un curt pe-

riode d'expansió molt ràpida. Aquest model solucionava de cop alguns dels problemes del model del *Big Bang* estàndard.

Un d'aquests problemes és explicar per què l'Univers és tan pla espacialment. El model estàndard és un model cosmològic espacialment homogeni i isòtrop, i matemàticament només tenim 3 possibles geometries per a l'espai: espais amb curvatura positiva, nul·la (espai pla) i negativa. El primer dóna lloc a un univers tancat, un univers finit en expansió que es tornarà a col·lapsar, el segon i tercer donen lloc a universos oberts. Per a saber observacionalment en quin tipus d'Univers vivim és suficient mesurar la densitat d'energia,  $\rho$ , i comparar-la amb la densitat d'energia crítica,  $\rho_c$ , corresponent a la densitat de l'univers espacialment pla. La quantitat  $\Omega = \rho / \rho_c$  que hom mesura observacionalment és  $\Omega = 1 \pm 1$ , això vol dir que l'Univers pot ésser tancat, si  $\Omega > 1$ , o obert, si  $\Omega \leq 1$ . Però el fet que  $\Omega$  sigui tant a prop d'1 (espai pla) ara, vol dir que quan aquest tenia, per exemple, un segon el valor de  $\Omega$  era molt més a prop d'1:  $\Omega = 1 \pm O(10^{-16})$  (Fusteró i Verdager, 1989). Aquesta gran proximitat a 1 havia estat sempre un problema, ja que implicava unes condicions inicials molt especials. Doncs bé, el model inflacionari prediu que ara  $\Omega \approx 1$  i que, per tant, l'Univers és pla. Si tenim en compte que la nucleosíntesi prediu que com a màxim la matèria bariònica pot arribar a donar  $\Omega$  (barions)  $\leq 0,1 - 0,2$ , arribem a la conclusió que la major part de matèria fosca de l'Univers és no bariònica (Schramm, 1993).

L'altre problema del model del *Big Bang* estàndard és el de la homogeneïtat de l'Univers. Si mirem regions llunyanes de l'Univers veiem que aquest és aproximadament igual en regions que mai han estat en contacte causal les unes amb les altres. Per exemple, si mirem l'Univers quan aquest tenia  $10^5$  anys en el moment del desacoblament (els fotons desacoblats aleshores són els que veiem amb la radiació de fons de microones), l'horitzó de l'Univers en aquell moment són les petites regions que s'observen en un angle de  $2^\circ$  ( $1' \approx 1$  Mpc ara) però, en canvi, veiem que hi ha homogeneïtat en angles molt més grans. Novament l'única explicació que pot donar el model estàndard és que amb molta precisió l'Univers va començar espacialment homogeni, però això sempre ha semblat poc natural. En el model inflacionari tot l'univers visible ha estat dins l'horitzó, i per tant en contacte causal, durant el període d'inflació.

Per veure com es pot originar un univers inflacionari començarem per escriure la mètrica de l'espai-temps per a un model cos-

mològic espacialment pla (per simplificar oblidem els altres 2 possibles models isòtrops),

$$[1] \quad ds^2 = -dt^2 + a(t)^2(dx^2 + dy^2 + dz^2)$$

on  $t$  és el temps cosmològic,  $x, y, z$  són les coordenades espacials i  $a(t)$  és la funció escalar de l'Univers; si dos punts comòbils de l'espai es troben separats per una diferència de coordenades  $\vec{x}_i - \vec{x}_j$ , la distància física entre els punts és  $a(t) |\vec{x}_i - \vec{x}_j|$ . Observem que en un univers en expansió  $a(t)$  és una funció creixent i que aquest es fa singular si existeix un temps,  $t_i$ , en el qual  $a(t_i) = 0$ . Les equacions d'Einstein es redueixen a equacions que relacionen  $a(t)$  amb la densitat d'energia  $\rho$  i la pressió  $p$  d'un fluid que ha d'ésser perfecte a conseqüència de la simetria de l'espai-temps. Es suposa, a més, que el fluid verifica una equació d'estat  $p = \gamma\rho$  on  $\gamma$  és un paràmetre útil per a descriure els fluids cosmològics més interessants, així,  $\gamma = 1/3$  representa un fluid radiatiu que descriu l'univers abans del desacoblament i  $\gamma = 0$  representa un fluid pols que descriu l'univers dominat per la matèria des del desacoblament fins ara. Aquestes equacions es poden escriure com (Weinberg, 1972; Peebles, 1990)

$$[2] \quad 3\dot{a}^2 = 8\pi G\rho a^2$$

$$[3] \quad 3\ddot{a} = -4\pi G(\rho + 3p)a$$

on  $G = 6,67 \times 10^{-11} \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1} \text{ s}^{-2}$  és la constant de Newton, i un punt sobre una funció significa derivada temporal. És convenient definir la funció de Hubble:

$$[4] \quad H(t) \equiv \frac{\dot{a}(t)}{a(t)}$$

Aquesta funció actualment s'anomena *constant de Hubble* i val  $75 \pm 25 \text{ km s}^{-1} \text{ Mpc}^{-1}$ . Fixem-nos que del fet que la funció de Hubble sigui positiva (univers en expansió) i del fet que la matèria ordinària sempre verifiqui que  $\rho + 3p > 0$ , hom pot deduir de l'equació [3] que sempre existirà un temps  $t_i$  en el qual  $a(t_i) = 0$ , és a dir,

que l'Univers tindrà una singularitat. De les equacions [2] i [3] veiem que en l'univers radiatiu  $a(t)$  creix com  $a(t) \sim t^{1/2}$  i en l'univers dominat per matèria creix com  $a(t) \sim t^{2/3}$ .

Una quantitat que tindrà un paper important és el radi de Hubble  $H^{-1}(t)$ , aquest radi també anomenat *horitzó efectiu* dona la longitud màxima sobre la qual la microfísica pot actuar coherentment. Fixem-nos que el radi de Hubble creix en l'univers radiatiu com  $H^{-1}(t) = 2t$ , mentre que en l'univers de matèria  $H^{-1}(t) = 3/2 t$ . Veiem doncs que el radi de Hubble creix en ambdós casos més ràpidament que les escales comòbils, és a dir, la distància entre dues galàxies típiques que es moguin amb el fluid còsmic. Això vol dir que a través de l'horitzó efectiu contínuament entra informació que no ha estat mai en contacte causal amb el nostre entorn. Per aconseguir que l'horitzó creixi menys ràpidament que les distàncies comòbils caldria que  $a(t) \sim t^q$  amb  $q > 1$ . De les equacions [2] i [3] es veu fàcilment que això es pot aconseguir si  $\gamma < -1/3$ , però un fluid d'aquest tipus no pot ésser ordinari, ja que tindrà pressió negativa. Fixem-nos que en aquest cas tindríem  $\rho + 3p < 0$  i la singularitat cosmològica ja no seria inevitable.

Suposem ara que podem descriure la matèria en termes d'un camp escalar  $\Phi$  autoacoblat amb un potencial  $V(\Phi)$ , aquests tipus de camps s'esperen en les teories de gran unificació i poden donar lloc a transicions de fase,  $\Phi$  podria ésser l'escalar de Higgs, però en el context cosmològic se l'anomena *inflató*. Les densitats d'energia i de pressió d'aquest camp són fàcils de calcular i vénen donades per,

$$[5] \quad \rho = \frac{1}{2} \dot{\Phi}^2 - \frac{1}{2} a^{-2} (\nabla\Phi)^2 + V(\Phi)$$

$$p = \frac{1}{2} \dot{\Phi}^2 - \frac{1}{6} a^{-2} (\nabla\Phi)^2 - V(\Phi)$$

Si el camp  $\Phi(t, \vec{x})$  és aproximadament estàtic,  $\dot{\Phi}^2 \ll V(\Phi)$ ; i homogeni,  $(\nabla\Phi)^2 \ll V(\Phi)$ , en un cert període de temps, i  $V(\Phi) > 0$ , aleshores de [5] tenim una equació d'estat aproximada  $p \approx -\rho (= V(\Phi))$ , és a dir,  $\gamma = -1$ , i quan resollem les equacions [2] i [3] trobem que  $a(t) = a_0 e^{H_0 t}$ , on  $H_0 = 8\pi G/3 V(\Phi)$ . De manera que les distàncies comòbils creixen exponencialment i en canvi el radi de Hubble és constant  $H^{-1}(t) = H_0^{-1}$ . Si l'Univers ha passat per un període d'in-

flació i aquest ha tingut una durada suficient aleshores tot l'Univers que veiem (el nostre horitzó) pot haver estat en contacte causal durant el període inflacionari, aquest és el «miracle» de la inflació. Com veurem, això té conseqüències en la formació d'estructura.

El model inicial d'A. Guth es basa en un potencial  $V(\Phi)$  que té un mínim relatiu a  $\Phi = 0$  (buit fals) i uns mínims absoluts a  $\Phi = \pm \sigma$ , on  $V(\sigma) = 0$  (buit veritable) i la inflació dura mentre  $\Phi$  es mou per l'efecte túnel entre  $\Phi = 0$  i  $\Phi = \sigma$ . Aquest model, avui anomenat *inflació vella*, té problemes perquè al final del període inflacionari tindriem moltes bombolles de buit veritable, que acabarien per donar un univers poc homogeni. Això es va corregir amb el nou model, *inflació nova* (Linde, 1982; Albrecht i Steinhardt, 1982), en el qual el potencial té un màxim relatiu a  $\Phi = 0$  i dos mínims absoluts a  $\Phi = \pm \sigma$ , en aquest model també es produeix inflació mentre el camp passa del buit fals al nou buit; però és difícil explicar com pot començar amb  $\Phi = 0$  tenint en compte que inicialment la temperatura de l'Univers és molt alta i cal esperar que el camp fluctuï violentament entorn de  $\Phi = 0$ . Finalment s'ha proposat un nou model anomenat *inflació caòtica* (Linde, 1983) que ve caracteritzat per un camp que en una certa regió arbitrària (aquesta regió després s'inflarà i formarà el nostre Univers) pren valors inicials molt grans,  $\Phi = m_p$  ( $m_p = 2,2 \times 10^{-5}$  g és la massa de Planck), i per un potencial amb un sol mínim a  $\Phi = 0$  però molt aplanat, el més popular és  $V(\Phi) = \lambda \Phi^4$  on el paràmetre  $\lambda$  és molt petit. Més endavant veurem que hi ha un límit per a  $\lambda$ .

La inflació acaba quan el camp escalar  $\Phi$  de l'inflató pren el seu veritable mínim. Al voltant d'aquest mínim l'inflató oscil·la violentament i produeix, per interacció amb altres camps, tota la matèria de l'Univers. D'aquesta manera es dona pas a l'univers radiatiu del model estàndard.

### 2.3. GENERACIÓ DE FLUCTUACIONS

---

Hem vist que l'Univers s'expansiona exponencialment durant el període inflacionari (aquest període s'anomena *era de de Sitter*), però el camp escalar no és un camp clàssic sinó quàntic. Anem a veure ara quines conseqüències té que el camp sigui quàntic. Per a simplificar el problema separarem  $\Phi$  en una part clàssica i homogènia,  $\Phi_0$ , i en unes fluctuacions quàntiques,  $\delta\Phi$ , sobre aquest valor:

$$[6] \quad \Phi(t, \bar{x}) = \Phi_0(t) + \delta\Phi(t, \bar{x})$$

Aquest camp verifica en l'espai-temps [1] l'equació

$$[7] \quad \ddot{\Phi} + 3H\dot{\Phi} - a^{-2}\nabla^2\Phi = -\frac{\partial V}{\partial\Phi}$$

en la fase de de Sitter hem vist que  $H(t) = H_0$  i  $a(t) = a_0 e^{H_0 t}$ . Incidentalment, de l'equació [7] on  $3H\dot{\Phi}$  és un terme d'esmoreïment es veu que el radi de Hubble representa la longitud màxima en la qual les forces microscòpiques poden actuar coherentment en un temps d'expansió. L'equació [7] implica que les fluctuacions del camp verifiquen

$$[8] \quad \delta\ddot{\Phi} + 3H_0\delta\dot{\Phi} - a_0^{-2}e^{-2H_0 t}\nabla^2\delta\Phi = -\frac{\partial^2 V}{\partial\Phi^2}\delta\Phi$$

A mesura que el temps  $t$  es fa gran el terme amb  $\nabla$  de l'equació [8] es fa més i més petit i es pot negligir, aleshores  $\delta\Phi$  satisfà la mateixa equació que  $\dot{\Phi}_0(t)$ . Per tant  $\delta\dot{\Phi}/\dot{\Phi}_0(t) \rightarrow \text{const.}$  quan  $t$  es fa gran i podem escriure, aproximadament,

$$[9] \quad \Phi(t, \bar{x}) \approx \Phi_0(t) + \dot{\Phi}_0\delta t(\bar{x}) = \Phi_0(t - \delta t(\bar{x}))$$

on  $\delta t(\bar{x}) = -\delta\Phi(t, \bar{x})/\dot{\Phi}_0$ , això ho podem interpretar com que la transició de l'era de de Sitter a l'era de radiació comença a diferents temps en diferents regions de l'espai, la qual cosa implica que hi haurà pertorbacions a la mètrica, és a dir, al camp gravitatori  $\delta g$ , de l'ordre de

$$[10] \quad \delta g(t, \bar{x}) \sim H_0\delta t(\bar{x})$$

Aquestes pertorbacions produiran fluctuacions a la densitat de la matèria del mateix ordre,  $\delta\rho/\rho = H_0\delta t$ , quan la longitud d'ona de les fluctuacions és més gran, o de l'ordre del radi de Hubble,  $H^{-1}$ . Això es pot veure fàcilment a partir de l'equació que relaciona les pertorbacions del camp gravitatori i de la matèria:  $\nabla^2\delta g - 3Ha^2\delta\dot{g} - 3H^2a^2\delta g = 4\pi Ga^2\delta\rho$  (aquesta equació generalitza

l'equació de Poisson pertorbada) (Mukhanov *et al.*, 1992). Per a aquestes longituds d'ona podem negligir el primer i el segon terme i, fent servir que de [2]  $3H^2 = 8\pi G\rho$ , tenim  $-2\delta g = \delta\rho/\rho$ .

Per a fer una estimació d'aquestes fluctuacions cal saber l'amplitud de les fluctuacions quàntiques  $\delta\Phi$ . Un argument intuïtiu per a estimar aquesta amplitud es fonamenta en el fet que en l'univers de de Sitter tenim una temperatura de Hawking  $T_H = H_0/2\pi$ , això vol dir que un observador comòbil (en una galàxia típica, per exemple) amb un detector de partícules observaria radiació amb un espectre tèrmic a una temperatura  $T_H$ . Aquest és un resultat ben conegut per a quantificar un camp a l'univers de de Sitter, la radiació observada correspon a les partícules del camp (s'interpreta que són originades per les fluctuacions del buit quàntic). Doncs bé, amb aquesta radiació hom espera fluctuacions tèrmiques d'amplitud  $\delta\Phi \sim H_0$ . Cal afegir que aquest argument no és completament correcte perquè l'univers de de Sitter no és ple de radiació, l'equació d'estat és la del buit quàntic  $p = -\rho$  i no la de radiació. Així doncs, tenim que

$$[11] \quad \frac{\delta\rho}{\rho} = \frac{H_0^2}{\Phi_0(t)}$$

El valor de  $\Phi_0(t)$  es pot calcular fàcilment a partir de l'equació [7], suposant un potencial  $V(\Phi) = \lambda\Phi^4$ . El resultat és  $\Phi_0(t) = (3H_0/2\lambda\tau)^{1/2}$  on  $\tau = t_0 - t$  i  $t_0$  és el temps del final de la inflació. Si considerem una fluctuació amb una longitud d'ona igual a l'horitzó  $k^{-1} = H_0^{-1}$ , aquesta s'estira fins a  $k_0^{-1} = H_0^{-1}e^{H_0 t}$  quan la inflació acaba. Aquesta última expressió relaciona  $\tau$  amb  $k_0$  i es pot utilitzar juntament amb la derivada  $\Phi_0(t)$  per a escriure les fluctuacions de densitat a l'escala de l'horitzó com a

$$[12] \quad \frac{\delta\rho}{\rho} \sim \lambda^{1/2} \left( \ln \frac{H_0}{k_0} \right)^{3/2}$$

Atès que, perquè hi hagi suficient inflació, cal que  $\ln(H_0/k_0) \gg 50 - 100$  i que, a partir de les dades de la radiació de fons de microones,  $\delta\rho/\rho < 10^{-4}$ , hom pugui donar el límit  $\lambda < 10^{-12}$  per al potencial de l'inflató.

Dels resultats del satèl·lit COBE, que donen l'amplitud de les fluctuacions de temperatura  $\delta T/T \approx 6 \times 10^{-6}$  (la temperatura de la ra-

diació de fons és  $T = 2,736 \pm 0,017$  K) es poden deduir restriccions sobre l'amplitud de les fluctuacions de densitat d'energia dels barions,  $\rho_b$ , a l'era de desacoblament, ja que en aquest cas  $\delta\rho_b/\rho_b = 3\delta T/T$ . Aquest límit sobre les fluctuacions de densitat bariònica és un altre dels arguments a favor de la matèria fosca no bariònica, ja que aquestes fluctuacions adiabàtiques són insuficients perquè tinguin temps de créixer i formar galàxies (Salvador, 1993). Cal notar que les fluctuacions observades pel COBE són a escales grans, a partir de separacions angulars de  $8^\circ$ , i per tant molt per sobre de les que han donat lloc a les galàxies, que són de menys d' $1'$ , però l'amplitud que s'espera és la mateixa: l'espectre de les fluctuacions és invariant d'escala. És interessant observar que les fluctuacions quàntiques que donen lloc a pertorbacions del camp gravitatori produeixen fluctuacions de la matèria sigui o no bariònica, atès que aquestes tenen naturalesa gravitatòria, i que les fluctuacions no bariòniques com que no s'acoblen a la radiació poden haver crescut durant l'era de radiació.

Ara comentarem com podem explicar les fluctuacions de la temperatura de la radiació de fons a partir de les fluctuacions quàntiques produïdes a l'era de radiació.

Ara comentarem com podem explicar les fluctuacions de la temperatura de la radiació de fons a partir de les fluctuacions quàntiques produïdes a l'era de la radiació. Ja hem vist que aquestes produeixen pertorbacions en el camp gravitatori  $\delta g$ . Les pertorbacions del camp gravitatori induïxen variacions a les freqüències  $\nu$  dels fotons de la radiació de l'ordre de  $\delta\nu/\nu \sim \delta g$ , i, per tant, variacions a la temperatura d'aquests fotons  $\delta T/T \sim \delta\nu/\nu$ ; això es coneix com *l'efecte Sachs-Wolfe*. Algunes de les pertorbacions del camp gravitatori poden donar lloc a fluctuacions de densitat de matèria, d'altres simplement donen lloc a ones gravitatòries, totes, però, contribueixen a les fluctuacions tèrmiques de la radiació de fons.

L'espectre de fluctuacions que prediu el model inflacionari és invariant d'escala. Per veure què significa això, suposem que tenim pertorbacions del camp gravitatori  $\delta g(t, \vec{x})$  (i de la densitat de matèria  $\delta\rho$ ) completament aleatòries i per tant la seva mitjana espacial és  $\langle \delta g(\vec{x}) \rangle = 0$ . La distribució espacial de les pertorbacions ve donada per  $G(\vec{x}, \vec{y}) = \langle \delta g(\vec{x}) \delta g(\vec{y}) \rangle$  i, per homogeneïtat, podem suposar que  $G(\vec{x}, \vec{y}) = G(\vec{x} - \vec{y})$ . L'espectre de potència es defineix com *la transformada de Fourier*,



$$[13] \quad \Phi_k^2 \equiv \int d^3\vec{x} e^{i\vec{k}\cdot\vec{x}} G(\vec{k})$$

Suposarem, també, que aquest es pot expressar en potències del mòdul del moment:  $\Phi_k^2 \sim K^{2n}$ . Les fluctuacions espacials de densitat de matèria es poden escriure com  $\rho(t, \vec{x}) = \rho(t)(1 + \sum_k \delta_k e^{-i\vec{k}\cdot\vec{x}})$  i en aquest cas l'espectre de potència és  $(\delta\rho/\rho)_k^2 \equiv |\delta_k|^2 \sim k^{-2n}$ . Considerem ara una esfera de radi  $r \sim k^{-1}$ , la fluctuació de la massa dintre d'aquest radi es pot escriure aproximadament com,

$$[14] \quad \left(\frac{\delta M}{M}\right)^2 \sim \sum_k \left(\frac{\delta\rho}{\rho}\right)_k^2 \sim k^3 k^{-2n}$$

el qual és independent de  $k$  quan  $n = 3/2$ . Aquest és el tipus d'espectre que prediu la inflació, ja que a [12] veiem que  $(\delta\rho/\rho)^2$  (proporcional a  $(\delta M/M)^2$ ) és, essencialment, independent de  $k$ . Des del punt de vista observacional aquest tipus d'espectre és el que millor s'adapta a totes les escales i, a més, és compatible amb els resultats del COBE. Efectivament, si  $n > 3/2$  l'Univers seria menys isòtrop a grans escales del que s'observa i si fos  $n < 3/2$  la densitat a petites escales seria massa gran (es trobarien molts forats negres) (Dolgov *et al.*, 1990).

Hem vist, doncs, que el model inflacionari d'univers prediu fluctuacions quàntiques, les correlacions espacials de les quals poden donar lloc a les fluctuacions clàssiques de matèria que produeixen galàxies, cúmuls i supercúmuls i també a les fluctuacions de la radiació de fons de microones amb un espectre independent d'escala com el que s'ha descobert recentment. Per a la formació de les galàxies, però, cal matèria fosca forçosament no bariònica. Aquesta matèria podria ésser formada per neutrins massius o altres partícules encara per descobrir que s'acoblin dèbilment amb la matèria ordinària. El model inflacionari ha estat inspirat per les teories de gran unificació i aquestes encara no han estat corroborades per l'experiència. D'altra banda, el potencial de l'inflató que es necessita, té una constant d'acoblament tan petita que no sembla un potencial natural dintre de les teories d'unificació. De totes maneres, és remarcable que amb tan pocs paràmetres lliures es puguin explicar tantes i tan diverses dades observacionals. La cosmologia es troba, sens dubte, en un dels moments més excitants de la seva existència: necessita teories que estan avui a les fronte-

res de la física per a explicar dades que cada dia són més precises i aquestes teories, a la vegada, prediuen noves observacions que cal contrastar.

## AGRAÏMENTS

---

Agraïixo l'amable invitació dels organitzadors de la Universitat Catalana d'Estiu per l'oportunitat que m'han ofert de participar en els seminaris sobre les fronteres de la ciència.

## BIBLIOGRAFIA

---

- ALBRECHT, A. i STEINHARDT, P. *Phys. Rev. Lett.*, 48 (1982), p. 1220.
- BRANDENBERGER, R. H. *Rev. Mod. Phys.*, 57 (1985), p. 1.
- DOLGOV, A. D.; SAZHIN, M. V.; ZELDOVICH, Ya. B. *Basics of modern cosmology*. E. Frontières, 1990.
- FUSTERO, X.; VERDAGUER, E.; MEYERSTEIN, F. W. *Foundations of big bang cosmology*. World Scientific, 1989.
- GUTH, A. *Phys. Rev.*, D23 (1981), p. 347.
- LINDE, A. *Phys. Lett*, 108B (1982), p. 389.
- LINDE, A. *Phys. Lett*, 129B (1983), p. 177.
- MUKHANOV, V. F.; FELDMAN, H. A.; BRANDENBERGER, R. H. *Phys. Rep.*, 215 (1982), p. 203.
- PEEBLES, P. J. E. *The large scale structure of the Universe*. Princeton University Press, 1980.
- SALVADOR, E. *Revista de Física*, 4 (1993), p. 5.
- SCHRAMM, D. N. *Phys. Rep.*, 227 (1993), p. 13.
- SMOOT, G. F. [et al.] *Astrophys. J. Lett.*, 396 (1992), L1.
- VILENKIN, A. *Phys. Rep.*, 121 (1985), p. 263.
- WEINBERG, S. *Gravitation and cosmology*. John Wiley, 1972.

---

### 3. L'ANÀLISI QUÍMICA I LES NOVES TECNOLOGIES: FRONTERES I INTERFÍCIES

---

Salvador Alegret\*

#### 3.1. LA VIA ANALÍTICA

---

L'examen de les parts constituents d'un tot, separadament o relacionades entre si, és una forma bàsica del coneixement científic. És la via analítica del pensament científic. En grec αναλυσιζ significa 'deslligar o desfer un objecte en les seves parts'. Aquest mot, *anàlisi*, originàriament sense connotacions científiques, ha servit doncs per a designar un procés mental de gran transcendència dins del pensament filosòfic i científic. Així, per exemple, i centrant-nos amb el que ens interessa, la via analítica ha estat fonamental per a l'emancipació de la química. La química com a ciència moderna té el seu origen en l'estudi factual dels sistemes materials, i aquest estudi fou fet bàsicament per mitjà de l'experimentació de naturalesa analítica. En efecte, l'anàlisi química era en un principi una art mecànica, una manera de fer les coses segons unes regles i uns procediments, orientada a l'obtenció d'informació sobre els materials. Era una art de bases totalment empíriques que, gràcies al fet que anava possibilitant anàlisis més acurades dels materials subjectes a curiositat i estudi, donà lloc, durant el segle XVIII (Lavoisier) i principalment durant el segle passat (Berthollet, Proust, Dalton) a descobriments de lleis i teories racionals que explicaven les relacions quantitatives entre les espècies participants de les reaccions.

Aquesta racionalització de la química actuà alhora de *feedback* sobre l'anàlisi química, i la dotà d'uns fonaments teòrics (Faraday,

---

\* Departament de Química. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra.

van't Hoff, Arrhenius, Nernst, Ostwald, Gibbs) que unificaven tot un arsenal de procediments i metodologies experimentals. En aquest sentit és emblemàtic el llibre d'Ostwald *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie* («Els fonaments científics de la química analítica», Leipzig, 1894), on hom posà de manifest una sèrie de coneixements fisicoquímics sobre les solucions que permetien explicar un gran nombre de reaccions i de procediments analítics (volumètrics i gravimètrics).

A partir d'aquesta època, hom comença a referir els aspectes metodològics i de procediment a l'*anàlisi química* i els aspectes fonamentals i teòrics a la *química analítica*. Nogensmenys aquesta distinció és actualment discutida, especialment perquè emfatitza la divisió de la teoria i la pràctica d'una mateixa disciplina científica.

### 3.1.1. *La termodinàmica i la cinètica químiques*

No cal convèncer a ningú del paper important que ha tingut la *termodinàmica* com a pilar fonamental de la química analítica. I ho continua essent no només per explicar els processos analítics tradicionals, sinó també com a camp de recerca experimental, especialment en l'estudi dels sistemes aquàtics, tant dels naturals com dels pol·luïts, quan les concentracions individuals de les espècies són molt inferiors als límits assequibles per experimentació directa o quan no existeixen mètodes analítics prou discriminants per a distingir-les. És el cas dels models d'equilibri químic que descriuen circumstàncies d'especiació química. De totes maneres hi ha multitud de reaccions químiques que, malgrat no ésser suficientment ràpides, poden ésser aprofitades analíticament si hom fa els mesuraments amb un temps o amb un grau de reacció prefixats. Parlem de les metodologies analítiques fonamentades en la *cinètica* de les reaccions químiques; aquestes metodologies han tingut una eclosió amb l'adveniment dels sistemes computats d'adquisició, processament i tractament de dades experimentals.

## 3.2. LA QUÍMICA ANALÍTICA

---

Actualment l'objectiu de la química analítica és l'obtenció de més i millor informació (qualitativa, quantitativa i estructural) so-

bre les substàncies o els sistemes materials, tot utilitzant el mínim possible de temps i de recursos.

### 3.2.1. *Més informació analítica*

Hom no veu aturador en les exigències de més i millor *informació analítica*, i és lògic que així sigui, car les decisions que cal prendre a partir d'aquesta informació són cada vegada més específiques, abasten a un major nombre de població i són més urgents.

Mai la societat en general no ha estat conscient com ara de la necessitat d'informació analítica de tipus químic. Necessitem informació analítica per a efectuar un diagnòstic mèdic o per a recomanar una teràpia determinada. La preservació i la gestió del medi natural impliquen un seguiment de paràmetres químics en els sòls, les aigües i l'aire. Els processos industrials necessiten un control analític, ultra el procés mateix, de les matèries primeres, dels productes intermediaris, dels productes acabats, dels subproductes i dels residus. I a més cal que la informació analítica no sigui una dada despullada sobre una mostra particular, sinó una informació útil als experts perquè puguin prendre decisions i actuar sobre els sistemes materials d'on prové la mostra, sovint no estàtics, com són els de tipus biomèdics, ambientals o industrials.

### 3.2.2. *El procés generador de la informació analítica*

La generació experimental d'informació analítica és efectuada per mitjà del *procés analític*. En la seva formulació més general, aquest procés consta de dos passos independents (veg. la fig. 1). En el primer, la informació sobre la composició de la mostra és creada i codificada en forma d'un *senyal*. El senyal és generat a partir de la interacció de la mostra amb la part codificadora del procés (reactiu selector i/o separador, energia, instrument de mesurament, etc.) i és mesurat en últim terme com un senyal analític generalment del domini massic, elèctric o òptic. En el segon, aquest senyal, en forma de *dada*, és descodificat (interpretat) i convertit en un *resultat analític*, el qual ja és útil per a bastir coneixement i, eventualment, prendre decisions.

El resultat analític constitueix un nivell d'informació superior a

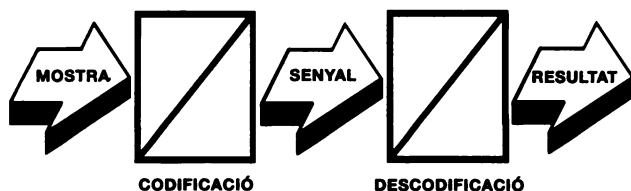


FIGURA 1. Diagrama esquemàtic del procés analític. En la seva formulació més general, el procés analític pot ser descrit per dos passos independents: codificació de la composició de la mostra en un senyal i descodificació d'aquest.

la dada, ja que comprèn aquesta i la seva interpretació. Aquesta interpretació és efectuada a la pràctica en un sistema conceptual o teòric (p. ex., a partir de relacions estequiomètriques conegudes), o bé, més habitualment, en un de real o experimental (p. ex., mitjançant la calibració de la part codificadora; per tant, la funció analítica que genera els resultats a partir dels senyals és la inversa de la funció de calibració).

Les dades i els resultats analítics, en format numèric, gràfic o textual, són guardats d'una manera jerarquitzada, en bases de dades; i configurats en sistemes d'informació. Amb aquesta informació, com ja hem dit, hom crearà coneixement sobre els sistemes materials objecte d'estudi, és a dir, d'anàlisi. Així, doncs, a la contínua generació de coneixement analític li cal el suport constant d'ingents quantitats d'informació ben estructurada.

### 3.2.3. Informació analítica i incertesa

La teoria de la informació defineix aquesta com una disminució en la incertesa del nostre coneixement sobre un objecte (o un esdeveniment o una acció). Tota informació reposa, d'una banda, en aquells aspectes que tenen rellevància per al reconeixement d'un fet (informació qualitativa) i, de l'altra, en la magnitud de la disminució de la incertesa del nostre coneixement (informació quantitativa). Així, doncs, *informació* i *incertesa* són termes complementaris, i les eines matemàtiques i estadístiques per a l'estudi de la incertesa esdevenen fonamentals per a l'estudi de la informació analítica.

Els senyals analítics, analògics o digitals, unidimensionals o multidimensionals, presenten en la pràctica una part determinística

i una d'estocàstica. La part determinística és el que hom considera el senyal vertader, el qual es troba sempre emmascarat per la part estocàstica o *soroll* del senyal. El soroll és el principal responsable de l'error aleatori inherent a qualsevol mesurament experimental. Aquest error mai no pot ser corregit del tot i, per tant, és una limitació sempre present en el mesurament analític. Això fa que la natura del senyal sigui la d'una variable aleatòria, i, per tant, que la descodificació del senyal produeixi també un resultat de la mateixa natura, amb una determinada distribució de probabilitat expressada sovint com una distribució gaussiana.

### 3.2.4. *Evolució constant del procediment analític*

Els aspectes metodològics de la producció d'informació mitjançant el procés analític es troben en una evolució constant. L'anàlisi química, que en un primer moment tenia unes bases totalment empíriques i que utilitzava la reacció química com a única font de generació de senyals, cap a final del segle passat, tal com ja hem vist, gràcies a la termodinàmica i més tard a la cinètica, agafà una formulació teòrica que permeté d'explicar les reaccions utilitzades fins aleshores i predir-ne de noves.

Com a conseqüència de la Segona Guerra Mundial foren posats a l'abast avenços substancials en el camp de la *instrumentació* i, en particular, de l'electrònica. Això repercutí en una anàlisi química que utilitzava l'instrument com a generador de senyals, en una química analítica que desenvolupava la detecció o el mesurament de qualsevol propietat fisicoquímica útil per a la determinació qualitativa, quantitativa o estructural dels sistemes materials o per a la separació de llurs components, i en un analista atent al perfeccionament constant dels instruments de mesurament, especialment els de fonament electroquímic i espectrofotomètric, i de les tècniques d'aprofitament de la informació continguda i transportada pels senyals.

Conceptualment el procés generador d'informació analítica és sempre el mateix, el que ja hem descrit anteriorment (veg. la fig. 1). Ara bé, les exigències constants de més i millor informació han fet que la forma de dur a terme el procés analític, és a dir, el *procediment*, canviï constantment. Hom ha hagut de fonamentar els procediments en diferents camps de coneixement, tot fent ús de diver-

ses tècniques i metodologies, i de reactius de diferent naturalesa. Tot això sovint manllevat de disciplines científiques diferents de la química, amb un enfocament multidisciplinar. El subjecte de la informació demanada també ha anat canviant, així com el tipus d'informació i la freqüència amb què aquesta és necessitada, o el nombre d'analits per mostra que són objecte d'interès i els nivells i la distribució d'aquests (veg. la taula 1).

#### TAULA I

La demanda de més i millor informació analítica ha provocat una evolució constant del procés analític

---

*Fonaments:*

químics → físics → biològics

---

*Metodologia:*

manual → instrumental → automàtica → cibernètica

---

*Informació:*

qualitativa → quantitativa → estructural

---

*Dimensió de la informació:*

puntual → bidimensional → multidimensional

---

*Seqüenciació de la informació:*

discreta → periòdica → contínua

---

*Subjecte de la informació:*

analit → mostra → objecte → procés → sistema → problema

---

*Natura de l'analit i dels reactius:*

inorgànica → orgànica → biològica

---

*Quantitat d'analit o de reactiu:*

molar o gram → mil·li- → micro- → nano- → femto- →

---

*Composició:*

contingut total → especiació → distribució espacial

---

*Nombre d'analits:*

un → diversos → molts

---



### 3.3. FRONTERES O INTERFÍCIES?

---

Després de la consolidació de les metodologies manuals i instrumentals, considerades ja avui com a clàssiques, les anàlisis químiques estan rebent actualment l'impacte de les noves tecnologies (veg. la fig. 2). Per donar compliment a les exigències de més i millor informació analítica, la química analítica va incorporant tots els coneixements científics i tecnològics que en cada moment hom va posant a l'abast. Això fa que en química analítica potser no calgui parlar de *fronteres* del coneixement, és a dir, d'aquells aspectes últims i fonamentals fins on hom ha arribat a comprendre, més enllà dels quals no és capaç de bastir-hi un coneixement racional. Potser és més adient de parlar d'*interfícies* de coneixement, de coneixement multidisciplinar, de zones de contacte entre ciències. En efecte, la química analítica és una ciència que per a dur a terme la producció i la interpretació dels senyals adients per a la caracterització dels sistemes materials, per a la consecució de més i millor informació, reconsidera i reformula unes eines metodològiques i conceptuals que sovint tenen un origen extern al coneixement químic convencional, provinents de diversos camps teòrics i aplicats, principalment de la física, les matemàtiques i la biologia. Alhora aquestes ciències i les tecnologies que en deriven necessiten per a desenvolupar-se una informació analítica progressivament més estricta, en condicions més extremes i en un temps cada vegada més breu.

Telecomunicacions  
 Electrònica  
 Computadors  
 Nous materials  
 Optoelectrònica  
 Biotecnologia  
 Energia  
 Robòtica  
 Genètica  
 eSpai

FIGURA 2. «Tecnobergs» és un acrònim mnemotècnic que fa referència a les noves tecnologies. El desenvolupament de la química analítica està cada vegada més condicionada a aquestes tecnologies. Alhora, aquestes necessiten, per a desenvolupar-se, més i millor informació analítica sobre els materials i els processos.

Anem a analitzar algunes d'aquestes interfícies, especialment en aquells aspectes més generals, on hom pot més fàcilment entreveure les zones de contacte, actuals o que ho seran en un futur immediat, de la química analítica amb altres branques de la química i d'altres ciències i tecnologies.

### 3.4. SELECTIVITAT

---

La limitada selectivitat de la major part de les reaccions clàssiques utilitzades com a generadores d'informació en anàlisi qualitativa i quantitativa ha obligat, per tal de poder efectuar una determinació lliure d'interferències, a desenvolupar uns procediments analítics complexos, sovint passant per processos previs de separació (normalment de tipus cromatogràfic). D'altra banda, les tècniques instrumentals d'anàlisi —bàsicament espectroscòpiques o electroquímiques—, orientades en principi cap a l'etapa final de detecció o mesurament, han augmentat llur *selectivitat instrumental* a costa d'implementar noves propietats analítiques més selectives, que comporten un disseny instrumental altament sofisticat i costós. Una manera de millorar en general la implementació de qualsevol procediment analític i simplificar la instrumentació implicada és la utilització de reactius altament selectius, que estalviïn els processos de separació d'interferències previs a la determinació de l'analit.

A la dècada passada, i especialment a partir dels treballs que culminaren amb l'atorgament del Premi Nobel a Pedersen, Cram i Lehn (1988), s'obriren unes grans expectatives per a la química analítica gràcies a la selectivitat i la simplificació dels procediments analítics que representaven el *reconeixement iònic i molecular* per mètodes químics. D'una manera molt elegant, amb uns procediments sintètics d'arquitectura molecular, hom ha anat obtenint uns reactius molt innovadors formadors selectius de complexos receptor-substrat (*host-guest*), quan les espècies implicades es complementen alhora en forma i dimensions (geometria) i en grups enllaçants (energia). Des d'aleshores han estat sintetitzats un gran nombre de molècules receptores de cations (ions metàl·lics, amoni, bipyridini, etc.) i, en menor extensió, d'anions (ions halur, sulfat, fosfat, carboxilat, etc.) o de molècules neutres (diòxid de sofre o de carboni, halometans, hidrocarburs aromàtics, etc.). Aquest és el camp d'unes molècules receptores (reconeixedores d'altres molè-

cules), amb unes topologies especials, amb unes cavitats hidrofíliques bidimensionals (com els polièters macrocíclics) o tridimensionals (ligands macrobíclics com els criptands o els esferands), o amb cavitats lipofíliques (com els ciclofans, els calixerens, els cavitands, els criptofans o les ciclodextrines). Tot i així, aquest ingent esforç ha tingut només una aplicació molt parcial encara en química analítica.

D'altra banda, com és sabut, el reconeixement molecular és la base de l'organització i la comunicació biològiques. La comunicació química entre cèl·lules i òrgans, per mitjà de sistemes moleculars complementaris, és un procés d'importància vital, responsable de l'organització i protecció dels organismes i de la regulació de llur metabolisme. Aquest tipus de reconeixement, optimitzat per l'evolució biològica, és utilitzat a bastament en moltes metodologies analítiques, especialment en les anàlisis clíniques. En efecte, interaccions entre enzims i substrats o inhibidors, entre anticossos i antígens, entre receptors diversos i hormones, fàrmacs o neurotransmissors, entre fragments de DNA, etc., han donat peu a sistemes analítics diversos, alguns dels quals tenen implementacions instrumentals comercials, especialment en forma d'assaigs enzimàtics, immunològics o gènics.

Al costat d'aquesta química molecular de reconeixement, sintètica o biològica, actualment hom està posant els fonaments d'una química supramolecular, que aproximadament és, en els aspectes de reconeixement, la intersecció de la física, la química i la biologia. Hom pretén dissenyar unes molècules, vertaders dispositius moleculars generadors de senyals (fotònics, electrònics o iònics), amb comportament supramolecular, és a dir, capaces, per exemple, d'organitzar-se, reconèixer, comunicar-se, replicar-se o regular-se talment com ho fan els sistemes biològics. Tot això apunta cap a una ciència de la informació i la comunicació supramoleculars, que pren per base la química de la generació, el processament, la conversió i la transmissió de senyals moleculars, la qual fonamentarà encara més el que entenem per química analítica.

### 3.5. INFORMATITZACIÓ

---

La introducció de l'ordinador ha estat qualificada de vertadera revolució en molts camps de l'activitat humana. Actualment hom

pot dir que l'*automatització* (o *automació* quan els sistemes estan autoregulats) dels procediments analítics i l'ús de la informàtica són dos fets indistriables que configuren una nova categoria dins de les metodologies analítiques.

L'analista i l'ordinador poden dur a terme el procediment analític cooperativament o, fins i tot, l'ordinador pot aconduir-lo tot sol. De fet, d'una manera global o parcial, l'ordinador intervé cada vegada més en la realització de les anàlisis químiques. Intervé en la gestió i el control dels instruments, cosa que possibilita procediments i metodologies inimaginables sense la seva presència. Proporciona mitjans automàtics —barats, ràpids i fiables— per a l'adquisició, la transmissió, el processament i l'emmagatzemament de senyals i dades, la qual cosa repercuteix favorablement en el cost, la rapidesa i la qualitat i quantitat dels resultats analítics.

La introducció de la informàtica en el laboratori ha permès també la construcció fàcil de *sistemes d'informació*, amb una estructuració jerarquitzada des d'elements individuals fins a bases de dades, els quals permeten l'anàlisi, l'organització, la recerca, la recuperació i la disseminació de la informació analítica. Aquests sistemes d'informació cada vegada més estan interconnectats entre si d'una manera remota mitjançant xarxes telemàtiques, moltes vegades d'àmbit internacional. Mai com ara no hi hagut tanta informació analítica disponible, fàcilment accessible i ben gestionada en termes de rapidesa, fiabilitat, seguretat, integritat o privacitat.

A poc a poc, l'experiència adquirida en la *robotització* de les plantes industrials es va estenent també als laboratoris. La integració de la mecànica i la informàtica va posant a l'abast manipuladors multifuncionals programables, que, en el cas dels laboratoris d'anàlisi, troben de moment aplicació en aquelles tasques més difícils d'automatitzar, com són ara les relatives al tractament de la mostra.

L'aplicació de la informàtica en problemes d'ordre científic, com els de tipus analític, requereix cada vegada un grau més elevat d'abstracció conceptual. En certs casos calen mètodes basats en tractaments simbòlics de l'àmbit de la intel·ligència artificial i de la semiòtica, que, mitjançant uns programes informàtics (*sistemes experts*) emulen d'alguna manera certes característiques del pensament humà. Així, per exemple, la selecció d'un mètode d'anàlisi determinat és efectuada per l'analista basant-se en la seva experiència i intuïció. Un sistema expert analític ho fa tenint en compte una

base de dades adequada (experiència) i un programa de recerca heurística, que simula la intuïció.

A més a més, la introducció de l'ordinador al laboratori d'anàlisis químiques va de bracet amb la informàtica de gestió, on la funció del laboratori és considerada com a part d'un procés industrial, mercantil o administratiu.

L'ordinador ha esdevingut un centre neural del procediment analític i del laboratori d'anàlisis, que regula, ajuda, calcula, coordina, controla, avalua, comunica o decideix, cada vegada més, des d'aspectes puntuals (p. ex., l'estoc romanent de reactius) fins a altres de més repercussió (p. ex., la detecció remota d'un abocament delictiu a un punt determinat d'un riu). De fet, la informàtica no tan sols assisteix l'home en multitud de feines, sinó que el substitueix en un gran nombre de tasques d'una manera que fins fa ben poc era inimaginable. No és estrany, doncs, que a causa de la cada vegada més gran interrelació del procés analític amb el laboratori, l'analista i la societat circumdant, gràcies principalment a la informàtica i a les xarxes telemàtiques de comunicació, hom parli de la *cibernetització* del procés analític.

### 3.6. OPTIMITZACIÓ

---

De manera contínua hem anat fent referència a la necessitat de més informació i a com els sistemes analítics s'han hagut d'adaptar a aquesta necessitat i amb quina rapidesa són capaços de furnir dades analítiques; tot això mercès a l'impacte de l'ordinador en la gestió i el control del procés analític.

Disposar de més dades no implica necessàriament disposar de més o de millor informació. I aquest és precisament el punt d'arrencada de la *quimiometria*, una nova disciplina incardinada en la química analítica, que té per objecte la millora de la producció i de la gestió d'informació dels procediments analítics.

Els mètodes d'optimització, de selecció, de planificació i de simulació d'experiments són utilitzats des de fa temps en diferents camps de la ciència i de la tecnologia, però la quimiometria els ha reconsiderat i està donant pautes per a llur millor utilització en l'anàlisi química. Aquesta disciplina col·loca l'aparent heterogeneïtat conceptual i metodològica dels procediments analítics o de l'anàlisi química (presa i processament de la mostra, adquisició i

processament dels senyals, tractament de les dades, calibració, optimització del procediment, selecció de metodologies, etc.) dins de models matematicoestadístics, els quals tenen una rigorosa descripció teòrica, tant d'una manera individual com en el seu conjunt. Això implica que per primera vegada hom consideri que la química analítica tingui o vagi en la direcció adequada per a tenir unes bases teòriques unitàries on sustentar-se, amb la participació fonamental de les matemàtiques i l'estadística.

### 3.7. INTEGRACIÓ

---

Encara avui les diverses estratègies manuals i instrumentals dels procediments analítics requereixen un disseny sofisticat i d'alt cost. Això, entre d'altres coses, ha condicionat el procediment en el sentit que aquest necessita un entorn de suport, és a dir, un laboratori i un personal especialitzat. Malgrat això, hi ha una necessitat creixent d'instrumentació analítica que pugui generar informació fora de les parets del laboratori, per exemple en el camp, al costat d'un reactor industrial o en una visita mèdica domiciliària. Hi ha una necessitat d'instrumentació que configuri el procés analític en un dispositiu petit, robust, portàtil, fàcil d'utilitzar, que subministri informació fiable i de manera contínua. Hi ha una necessitat també d'instrumentació que confini el procés analític en una petita porció d'espai. En fi, hi ha una demanda que els procediments analítics simplifiquin, compactin, redueixin, en definitiva, integrin llurs etapes experimentals.

#### 3.7.1. *Sensors*

En aquest context hom ha redescobert uns dispositius petits i simples que són capaços de subministrar de manera contínua als «cervells electrònics» informació del món exterior, i els ha dotat d'una mena de «sentits», d'uns anàlegs de la vista, l'oïda, el tacte, el gust o l'olfacte. Aquests dispositius, alguns d'ells coneguts des de fa temps en llur versió analògica, són anomenats *sensors*. Com és sabut, hi ha sensors de temperatura, de pressió, d'acceleració, de radioactivitat, de llum, de so, etc. (*sensors físics*). També hi ha sensors d'alguns dels components sòlids, líquids o gasosos de molts

dels sistemes materials d'interès biomèdic, ambiental o industrial (*sensors químics*). I sense deixar aquest context, hom pot parlar també dels *actuadors*, uns dispositius d'acció mecànica (vàlvules, motors, bombes, pinces, braços, articulacions, etc.) que permeten a l'ordinador d'intervenir en el seu entorn exterior, tot fent el paper d'unes «extremitats».

De *sensors químics*, n'hi ha des de fa molt temps. Són ben coneguts els elèctrodes redox, els elèctrodes selectius d'ions, especialment l'elèctrode de pH, i els diversos tipus de detectors associats a la instrumentació analítica o d'altra classe. El que passa és que des de l'adveniment i la popularització dels ordinadors hom ha impulsat de manera sistemàtica la recerca i el desenvolupament en el camp dels sensors, tant físics com químics; atesa l'extraordinària innovació que representa el seguiment en continu per un ordinador de paràmetres físics i químics d'un procés complex i, com a conseqüència d'això, poder intervenir-hi de manera profitosa, és a dir, controlant-lo.

D'altra banda, el redescobriment dels sensors, especialment dels sensors químics, de la mà dels sistemes informàtics, ha fet que en comptes d'integrar-se més i més uns i altres, la realitat ha estat que els sensors són objecte d'interès pel seu compte, pel que representen de concepte nou dins del camp de la instrumentació, atès que són uns instruments analítics ideals per a fer mesuraments *in situ*, fora del laboratori, a peu d'un procés. Hi ha qui veu, anàlogament al que ha passat amb els ordinadors personals, el futur d'aquests instruments lligat als productes de consum i d'utilització individual, per exemple, per al diagnòstic i control de certes malalties (sensor de glucosa per a diabètics) o de paràmetres clínics (sensors d'alcohol, de colesterol, etc.), per a la seguretat i el confort domèstics (sensors de fums, de fuites de gas, etc.) o per al control de la qualitat i de l'estat dels aliments.

Un sensor químic està format per dues parts integrades. Un element de reconeixement molecular, que interacciona selectivament amb un determinat component de la mostra, i un element instrumental, format bàsicament per un *transductor* del senyal produït en l'esdeveniment de reconeixement (veg. la fig. 3). Ambdues parts poden trobar-se físicament separades o integrades en el transductor pròpiament dit, el qual, segons el cas, converteix els senyals primaris de reconeixement (electroquímics, òptics, tèrmics o màssics) en senyals secundaris normalment del domini elèctric.

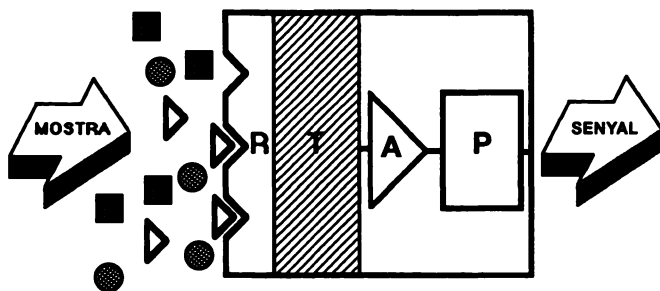


FIGURA 3. Diagrama esquemàtic del funcionament d'un sensor químic. Només un component de la mostra és reconegut pel sistema de reconeixement (R). El senyal primari associat al procés de reconeixement és convertit en un senyal elèctric pel transductor (T); aquest senyal és amplificat i condicionat (A), i posteriorment és processat i presentat en forma de dada (P). El sensor químic simplifica i integra en un espai reduït les diverses etapes experimentals de la part codificadora del procediment analític.

És, doncs, aquesta configuració tan simple de reconeixement + transducció la que ha permès el disseny d'una instrumentació de característiques pràctiques tan innovadores en el camp de l'anàlisi química com són els sensors químics. És clar que l'aspecte més fonamental d'aquest disseny és la generació amb una intensitat suficient d'un senyal entre un substrat (analit) i un *receptor* selectiu d'aquest (element de reconeixement del sensor). Com més simple i fiable (més selectiu) sigui el procés de reconeixement així ho serà també el dispositiu resultant. Els altres aspectes associats al procés sensor, com la conversió (transducció) dels senyals primaris en altres senyals més idonis per a llur processament, transmissió o emmagatzemament, són igualment importants, però ja tenen un tractament molt més desenvolupat i efectiu, mercès als avenços constants i continuats de la microelectrònica i de l'optoelectrònica.

La recerca i el desenvolupament en sensors químics estan, doncs, principalment dirigits cap a l'obtenció de receptors d'ions i, especialment, de molècules, cada vegada més i més selectius. També cal implementar (immobilitzar) els receptors sobre els transductors més adients, sense que uns i altres perdin llurs característiques de funcionament. Cal fer esforços en el desenvolupament de nous transductors de les cada vegada més sofisticades senyals produïdes pels nous materials receptors. De totes maneres, la clau és el poder disposar de materials de reconeixement prou selectius: lligands



macrocíclics, ionòfors, polímers, ceràmiques, compòsits, etc., amb modificacions estructurals, o bé de superfície o de matriu; de materials que reconguin determinats substrats per a un mecanisme (sorció, difusió, complexació, bescanvi, catàlisi, etc.) que produeixi un senyal fàcilment transduïble.

Ara bé, tal com acabem de veure i com ja ho hem esmentat en parlar de la selectivitat, els receptors sintètics fins al moment, en general, presenten un grau de reconeixement limitat. Tot i així, cada vegada més hom aconsegueix materials molt reeixits per al desenvolupament de sensors per a aplicacions molt concretes. Aquesta limitació va fer que hom considerés la possibilitat d'implementar sobre els transductors materials biològics de reconeixement molecular (*bioreceptors*), molt més selectius que els de tipus sintètic. Aquests sensors químics que incorporen material biològic en llur construcció són coneguts com *biosensors*. Per tant, *biosensor* no vol dir un sensor de substàncies biològiques sinó un sensor constituït per elements biològics, com ara enzims o anticossos. Això darrer, els biosensors enzimàtics o els immunosensors, ha significat un concepte molt innovador, tant dins del camp dels sensors químics com de la instrumentació analítica en general.

Els biosensors són les peces clau del que ja es coneix com *bioinstrumentació analítica*. Constitueixen un camp multidisciplinar de R + D i un mercat molt atractiu. El biosensor va ésser pensat per acaparar el mercat de les anàlisis o proves clíniques efectuades fora del laboratori, realitzades a la consulta mèdica o pel pacient mateix, com el conegut biosensor de glucosa en sang, per a l'autocontrol de diabètics —ja comentat—, el qual des de fa poc es distribueix al nostre país. Hom pot assegurar que els biosensors, gràcies a llur connexió natural amb el potent mercat que els és propi, han aconseguit un estadi de R + D molt més madur que el dels sensors químics convencionals, les inversions en el desenvolupament dels quals tenen un retorn molt més lent.

Actualment, els biosensors no són patrimoni exclusiu de la recerca biomèdica. La indústria alimentària demana mètodes ràpids per a l'estimació de la caducitat, el deteriorament o la contaminació dels aliments. A la indústria en general, i a la biotecnològica en particular, li cal controlar d'una manera fiable productes en medis molt complexos. Les polítiques de control ambiental generen necessitats analítiques molt particulars sobre uns contaminants d'una gran dispersitat estructural. En definitiva, hi ha una gran necessitat

d'informació analítica sobre uns sistemes materials molt complexos i en unes condicions molt particulars, que els biosensors, dins del context d'integració dels procediments analítics que representen els sensors químics, poden ajudar a pal·liar en termes d'immediatesa, continuïtat, processament, fiabilitat, ubiqüitat, cost, qualitat, compatibilitat, simplicitat, robustesa, petitesa, esterilitat, etc.

### 3.7.2. *Miniatrització*

En els mètodes clàssics d'anàlisi basats en l'ús de les reaccions analítiques, la *miniatrització* anava lligada a la manipulació de mostres petites i a algunes tècniques de microanàlisi que requerien un utillatge especial. En general, no sempre hi havia una relació entre la grandària de la mostra i la dels instruments analítics ideats per a processar-la. Actualment s'està entreveient una possibilitat tecnològica inimaginable fa pocs anys: la integració del procés analític en un *microinstrument*. Un microinstrument possibilita el processament de mostres petites i l'accés al mesurament en zones determinades, tot preservant la identitat de la mostra i permetent la determinació *in situ*, per exemple, a l'interior d'un microorganisme o de microsistemes. Una micromatriu de sensors permet la diferenciació espacial (superficial o en profunditat) d'una mostra. La reducció de pes o de volum d'un instrument aporta normalment una reducció del consum d'energia o de reactius i també dels costos de fabricació, una major estabilitat i velocitat de resposta, i, evidentment, una més gran portabilitat.

Una de les tendències de la tecnologia moderna és la miniatrització. Un exemple paradigmàtic n'és la indústria microelectrònica, on la reducció i la integració dels components electrònics és un fet conegut i en evolució constant. Precisament, la mateixa tecnologia que ens ha fornint transistors i circuits integrats, ara comença a interessar-se pels *microsensors* i els microinstruments, amb l'avantatge addicional que en el mateix xip hom pot integrar la generació i el processament dels senyals; és a dir, hom pot desenvolupar veritables microinstruments analítics.

La *microfabricació*, amb tècniques de deposició controlada de capes, tant primes com gruixudes, com les tècniques microlitogràfiques o serigràfiques, que possibiliten geometries entorn del micrometre, o amb tècniques que permeten geometries de l'ordre del

nanometre (*nanofabricació*), estan posant les bases per a la construcció de microactuadors, com vàlvules, rotors, bombes, etc., i de microestructures, com microsensors, guies òptiques, conduccions, columnes cromatogràfiques, etc., amb la qual cosa s'albira en un futur immediat l'aparició de microinstrumentació analítica molt integrada, on, per exemple, un procés analític cromatogràfic convencional (transport + separació + detecció + tractament del senyal) estarà confinat en un espai de pocs mil·límetres quadrats.

### 3.7.3. *Multideterminació*

Sovint el procés analític està materialitzat en un procediment concret per a determinar un únic analit. Aquesta estratègia és la que demana que els reactius analítics de reconeixement i de separació siguin cada vegada més i més selectius, tot evitant la complicació que representa la detecció no desitjada d'altres components de la mostra.

Una altra estratègia és la detecció simultània de diversos analits d'una mostra. Això també representa una integració del procés analític, en el sentit que desenvolupa en un sol procediment el que d'una manera clàssica es feia per mitjà de diverses determinacions i mostres. Les tècniques analítiques cromatogràfiques d'alta eficàcia no caurien dins d'aquesta estratègia, car la multideterminació que forneixen és seqüencial i, per la pròpia naturalesa temporal del procés cromatogràfic, mai podrà ser simultània. En canvi, gràcies a la rapidesa i capacitat d'adquisició i de processament de dades dels sistemes informàtics, hom ha pogut explotar amb fins analítics la reactivitat diferencial entre un únic reactiu i diversos analits, tant des del punt de vista termodinàmic com cinètic, i possibilitar la multidetecció quasi simultània de diferents components de la mostra.

La detecció simultània de diversos analits pot ser duta a terme també per mitjà d'un instrument (òptic o electroquímic) que forneixi un espectre de senyals, produït per una matriu de detectors o sensors que presentin sensibilitats entrecruades entre ells. Amb tècniques de processament de senyals és possible reduir els entrecruaments de sensibilitats entre els elements sensors i, a més a més, amb la utilització de mètodes de reconeixement de models, és possible identificar qualitativament i quantitativament, i d'una ma-

nera simultània, un nombre d'analits superior al nombre de sensors que forma la matriu.

Aquesta situació és similar a la que s'esdevé en els sentits de l'olfacte i del gust. En efecte, en els animals aquests sentits no presenten una selectivitat especial cap a uns estímuls determinats; la identificació d'aquests, dels diferents gustos o olors, és feta en el cervell, probablement a partir del reconeixement d'un espectre o model de senyals provinent de les diverses classes de cèl·lules sensibles que presenten llurs sensibilitats entrecreuades, amb una resposta determinada per a cada olor o gust. Actualment ja existeixen prototipus de sensors multidimensionals per al reconeixement d'olors i gustos, coneguts vulgarment com «nasos i llengües electròniques».

### 3.8. IMMOBILITZACIÓ

---

Catalitzador suportat, superfície modificada, material encapsulat, reactiu atrapat, enzim immobilitzat, etc., són termes cada vegada més emprats en anàlisi química i en altres disciplines científiques. Aquests termes impliquen un concepte en comú: la fixació per mitjans físics o químics d'un material (químic o biològic) sobre un suport insoluble; aquest procés és conegut de manera general com *immobilització*.

La immobilització de reactius permet la reutilització d'aquests, possibilita una millora de llurs característiques fisicoquímiques i de llur estabilitat —a causa, entre altres coses, del microambient creat a la interfície suport-solució—, facilita un millor control sobre la formació del producte o sobre l'obtenció d'aquest sense la presència del reactant o el catalitzador (és a dir, sense el reactiu immobilitzat), ambdós aspectes molt convenients quan es tracta de processos en continu; en definitiva, la immobilització és sempre que es pugui fer una millora del procediment analític i un estalvi.

Les tècniques de cromatografia líquida d'alta eficàcia no tindrien una aplicació tan àmplia com tenen si hom no hagués posat a punt mètodes de funcionalització superficial dels materials de reblliment cromatogràfic, mitjançant l'enllaçament químic sobre aquests de compostos alifàtics de cadena més o menys llarga i de natura més o menys polar. Els aspectes pràctics del reconeixement molecular utilitzant materials biològics que presenten afinitat, que han permès el desenvolupament de la cromatografia d'afinitat, no

haguessin estat possibles sense les metodologies d'immobilització de materials biològics.

Una de les maneres més adients d'interaccionar un reactiu amb la mostra en un sistema de flux, que en simplifica enormement el disseny, és la immobilització del reactiu en un microreactor, ja sigui a l'efecte de preconcentració, separació, catàlisi, bescanvi iònic, de-tecció, etc. El reactiu s'immobilitza sobre el reblliment de microesferes o les parets del reactor, i aquest és inserit en el sistema de flux.

La manera de localitzar els elements de reconeixement iònic o molecular, químics o biològics, sobre els transductors, en el desenvolupament dels sensors, és per mitjà de procediments d'immobilització. Aquests elements, en alguns casos, es troben confinats en l'interior d'unes capes permeables, ja que han de facilitar la circulació de l'analit i, si hi ha reacció, la del producte. Aquestes capes, que habitualment són anomenades *membranes*, hom les fixa sobre dels transductors, per mitjans físics o químics. De vegades hom fixa químicament l'element de reconeixement directament sobre el transductor. No cal dir que això és molt delicat, ja que ambdós components han de mantenir llur integritat. Així, per exemple, gràcies a la química organosilícia, hom ha pogut modificar, mitjançant organosilans, superfícies silícies de components electrònics actius (transistors, termistors, guies òptiques, etc.), sobre les quals hom ha immobilitzat posteriorment materials químics o biològics de reconeixement, amb la qual cosa hom ha convertit els components electrònics en vertaders sensors.

L'augment addicional de sensibilitat i de selectivitat de les tècniques voltamperomètriques ha estat possible gràcies a la modificació química o biològica de la superfície dels elèctrodes sòlids tradicionals. És ben conegut que el recobriment d'aquests per capes primes o per pel·lícules polimèriques amb materials modificadors que incrementen la preconcentració o permeten l'electrocatalisi és una manera d'intensificar o de selectivitzar el senyal. La immobilització de proteïnes enzimàtiques (enzims, microorganismes, teixits) sobre materials electròdics (platí, carboni, pastes de carboni) ha obert la possibilitat de «connectar» i intensificar la transferència electrònica des dels centres redox dels biocatalitzadors als elèctrodes, a través d'uns mediadors redox o fins i tot directament. La recerca actual en biosensors amperomètrics va en aquesta direcció.

Les membranes potenciomètriques de portador mòbil (anomenat també *ionòfor*), carregat o neutre, d'alguns elèctrodes selectius

d'ions són anàlogues a les membranes líquides suportades emprades en la separació d'ions. Són membranes actives que mimetitzen en certa manera les membranes biològiques en aquells aspectes relatius al transport d'ions. Aquestes membranes faciliten i discriminen el transport d'ions a través d'elles, tot adquirint un potencial (de membrana). Aquests fenòmens són deguts principalment a l'element selectiu de reconeixement (el portador mòbil), el qual es troba dissolt en el si d'un solvent mediador (plastificant); ambdós components estan confinats (immobilitzats) en l'interior d'una matriu polimèrica (membrana).

Finalment, l'ús més antic d'immobilització en l'anàlisi química continua essent ben actual. L'ús del paper de tornassol per inspeccionar l'alcalinitat de l'orina era una pràctica habitual al segle XVIII. Els *papers reactius* per al mesurament aproximat del pH són ben vigents en els laboratoris actuals. La immobilització de reactius sobre tires de paper per a determinacions semiquantitatives de paràmetres clínics, especialment en orina (cossos cetònics, urea, àcid úric, creatinina, etc.), per a l'autocontrol dels pacients, és una pràctica mèdica habitual i un mercat ben establert per a aquests tipus de proves, que de mica en mica es van sofisticant, amb dispositius de mesurament addicionals als simplement visuals (proves d'embaràs).

En aquesta mateixa direcció, la indústria fotogràfica del processament en sec del color (conegut com procés Polaroid) ha reconsiderat els principis tradicionals de la via seca (sense dissolucions) de l'anàlisi química i ha posat a punt uns reactius multicapa immobilitzats i emmarcats en uns petits suports estàndard (p. ex., Kodak Ektachem), apilables en diferents configuracions, que permeten el revelat (la determinació quantitativa) de manera automàtica de més d'una trentena de paràmetres clínics, mitjançant la generació i la detecció de senyals òptics o electroquímics provinents de reaccions analítiques convencionals, on l'única part líquida és la mostra (sang, orina, saliva, suor).

Amb el que acabem de veure, doncs, podem dir que la immobilització confereix noves propietats superficials o de volum als materials, els modifica físicament, químicament i biològicament; possibilita el desenvolupament de nous materials i millora l'estabilitat, la selectivitat i la sensibilitat dels sistemes que els incorporen. Redueix el consum de reactius, ja que permet llur reutilització o llur utilització més racional. Simplifica el disseny de les metodologies analítiques ja que confina el reactiu en un lloc adient, i en pos-

sibilita l'automatització, tant dels procediments humits (analitzadors de flux continu) com dels secs (analitzadors Kodak Ektachem).

### 3.9. TEMPORITZACIÓ

---

Un procés és una successió d'etapes que es repeteixen més o menys regularment. El procés analític és dut a terme per mitjà d'una sèrie d'operacions, que van des de la presa i el tractament de la mostra, passant per la separació i la reacció, fins a la detecció, el processament i la descodificació del senyal o la producció d'un resultat. El concepte de procés comporta el de temps com un paràmetre real que permet individualitzar un fet dins d'una successió d'esdeveniments.

Són familiars al químic analític fenòmens fisicoquímics dependents del temps, començant per la pròpia reacció analítica que, en les seves etapes d'evolució cap a l'equilibri, ha donat lloc als mètodes cinètics d'anàlisi. També són de natura cinètica els senyals d'algunes tècniques analítiques instrumentals, com la voltamperometria o les tècniques luminescents. A més a més, una gran part dels procediments quantitius actuals impliquen el registre de senyals transitoris, els quals són de naturalesa cinètica (p. ex., els perfils concentració-temps de les separacions cromatogràfiques o els pics dels sistemes de flux no segmentat).

A part d'aquest «temps intern» del procés analític utilitzat com a senyal, interessa cada vegada més el temps associat a la duració total del procés (*temps d'anàlisi*). La utilització de les noves tecnologies en l'anàlisi química ha disminuït considerablement el lapse de temps entre la presa de mostra i l'obtenció del resultat analític. Aquest fet, gràcies a l'automatització del procés analític ja comentat, ens ha portat a plantejar l'anàlisi química en termes de freqüència d'adquisició d'informació (*freqüència d'anàlisi*), que perd la dada analítica aquell sentit eminentment discret —associat a una qualitat i quantitat d'analit de naturalesa persistent— i adquireix un caràcter continu que canvia amb el temps. Això ha anat empenyent els sistemes analítics perquè fossin més i més ràpids i poguessin informar sobre l'evolució dels sistemes materials canviants, amb la condició que la freqüència de generació de la informació fos més elevada que la freqüència de l'esveniment més ràpid detectable.

D'altra banda, mai com ara hi ha hagut la necessitat de generar dades de manera contínua perquè els sistemes informàtics puguin construir els seus propis sistemes d'informació i de coneixement, i puguin intervenir en un sistema exterior de manera immediata i eficient. Atesa l'alta velocitat de processament de les dades que presenten els ordinadors actuals, un dels passos limitants, per tal que aquests ginyos puguin prendre més o menys ràpidament les decisions més oportunes, és la manera en què prèviament l'ordinador adquireix les dades o els senyals des de l'exterior, els quals li permetran de reaccionar. Aquesta tasca d'adquisició de dades sovint era feta de la mà de l'home, d'una manera més aviat lenta, que impossibilitava, doncs, reaccions immediates. Actualment, els sensors i els analitzadors automàtics s'han convertit en els instruments ideals per a submistrar informació més o menys en continu als ordinadors.

Tot això ha anat canviant gradualment el paper de la química analítica en els processos biomèdics, ambientals i industrials. Ha passat d'auxiliar passivament a intervenir activament en els processos tecnològics, i ha possibilitat determinacions en temps real i ha modificat (controlat) per retroalimentació els paràmetres bàsics del procés. D'aquesta manera, el procés analític i la instrumentació que l'implementa han passat a formar part del procés controlat. La relació entre ambdós processos és l'objecte de la denominada *química analítica dels processos*, la qual no s'ha de circumscriure únicament als de tipus industrial sinó també als ambientals i biomèdics.

El punt crucial per a una alta freqüència de generació d'informació analítica és el sistema de presa de mostra. Les metodologies i la instrumentació *at line* associades al monitoratge i al control de processos malden per aproximar l'aparell analític al procés i les *on line* per connectar d'alguna manera l'aparell i el procés. Hom està considerant també les metodologies *in line*, en les quals l'anàlisi és efectuada *in situ* de manera contínua, directament en la línia del procés. En aquest sentit són ideals instruments com els sensors, especialment els sensors òptics a través de fibres òptiques, per la possibilitat de guiar informació a llargues distàncies, fent factible el control remot del procés. Les possibles limitacions tècniques de la instrumentació *in line*, derivades del contacte físic entre la superfície activa del sensor i el procés, podran ser negligides en un futur pròxim per mitjà de metodologies *out line* o no invasives.



### 3.10. SEGURETAT

---

Hom parla de procediments analítics segurs quan aquests són fiables i robustos, és a dir, que encara que canviïn lleugerament les condicions experimentals establertes per a dur a terme el procediment analític o les condicions ambientals del laboratori o del lloc d'anàlisi, els resultats analítics finals se'n ressenten molt poc. No cal dir que hi ha una gran demanda d'instrumentació analítica segura, especialment d'aquella que ha d'ésser emprada fora del laboratori.

En un altre ordre de coses ben diferent, hom demana que els procediments analítics siguin segurs per a la salut del personal del laboratori i que aquest hagi de prendre unes precaucions de manipulació normals, com menys sofisticades millor. D'altra banda, els procediments analítics han d'ésser compatibles amb el medi ambient, han d'ésser dissenyats perquè forneixin com menys residus millor i que aquests siguin fàcilment eliminables.

Aquesta triple perspectiva, analítica, laboral i ambiental, conjuntament o per separat, fa que actualment hom vagi reconsiderant totes les metodologies analítiques i la instrumentació associada per tal d'adequar-les a les demandes científiques, d'una banda, i socials, de l'altra, de més seguretat en els procediments analítics. Una tasca gegantina que ja estan duent a terme associacions oficials de químics analítics d'alguns països.

### 3.11. QUALITAT

---

La *qualitat* és un factor clau en una societat desenvolupada. Cada vegada hom demana més qualitat en les productes, els processos i els serveis. Les organitzacions industrials produeixen productes les especificacions de qualitat dels quals són les esperades pels consumidors. Si no és així, l'ens productor tindrà dificultats de mercat.

La informació analítica tampoc s'escapa d'aquesta exigència de qualitat. En una societat avançada cada vegada més es prenen decisions de gran importància col·lectiva a partir de dades analítiques. Hom necessita informació analítica de qualitat, en particular: per a intervenir en qüestions de salut pública, per a utilitzar productes de manera segura, en defensa del consumidor, per a protegir el medi natural, per a fomentar una economia sobre la base de la lleialtat en les

transaccions comercials, etc., i, en general: per a confeccionar models científics, tècnics o socials que serveixin per a mantenir la qualitat d'un producte, procés o servei dins d'uns límits prefixats.

Un *sistema de qualitat* és aplicable a un laboratori d'anàlisis, com a procés i servei que és. La qualitat d'un laboratori ha d'ésser gestionada d'acord amb una política de qualitat i amb una organització ben estructurada i funcional dels recursos humans i materials, que tingui per objecte fer les coses bé la primera vegada i cada vegada, satisfer les necessitats dels clients i millorar contínuament les diferents àrees funcionals i de suport (incloent-hi la financera) del laboratori.

Els criteris de control i d'avaluació de la qualitat d'un laboratori són molt diversos. Alguns de natura quantificable, com l'exactitud, la precisió, la selectivitat, la sensibilitat, el límit de detecció, l'interval operacional, la linealitat, el temps d'anàlisi, el cost, etc. Alguns d'aquests paràmetres són de tipus eliminadori, és a dir, qualsevol desviació important respecte a uns criteris de qualitat invalida el resultat analític. Altres criteris són més difícilment quantificables, almenys de manera sistemàtica: el personal, els procediments, les instal·lacions, els instruments, els reactius, els patrons, la seguretat o la gestió.

## ENDREÇA

---

Aquestes notes han estat redactades tenint present els materials que he utilitzat aquests darrers anys per a impartir l'assignatura d'anàlisi especial i aplicada, de la llicenciatura en química, a la Universitat Autònoma de Barcelona. Agraeixo als meus alumnes de Bellaterra les discussions tingudes sobre quin paper tindran en el futur l'anàlisi química i l'analista. Ha estat un repte estimulant i un plaer gratificant haver intentat portar amb unes altres paraules aquesta mateixa discussió a Prada de Conflent, a la Universitat Catalana d'Estiu, en el vint-i-cinquè aniversari de la seva fundació.

## LECTURES RECOMANADES

---

ALEGRET, S. «Biosensores: Su utilización en los campos biomédico, ambiental e industrial». *Industria Farmacéutica*, 5 (1991), núm. 6, p. 33-44.

- Sobre senyals, sensors i altres aspectes de l'anàlisi química*. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans, 1992.
- «Els sensors químics. Un nou concepte en instrumentació analítica». A: AMAT, J.; CASASSAS, E. [ed.]. *Trenta-dos aspectes de ciència i tecnologia*. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans, 1995 (Arxius de les Seccions de Ciències; 100).
- BARD, A. J. *Integrated chemical systems: A chemical approach to nanotechnology*. Nova York: John Wiley, 1994.
- CASASSAS, E. «Els fonaments canviants de la química analítica». *Butlletí de les Societats Catalanes de Ciències*, 4 (1985), p. 27-48.
- ECKSCHLAGER, K.; DANZER, K. *Information theory and other chemometric methods in analytical chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 1994.
- KORYTA, J. *Ions, electrodes and membranes*. 3a. ed. Chichester [UK]: John Wiley, 1993.
- LEHN, J.-M. «Perspectives in supramolecular chemistry: From molecular recognition towards molecular information processing and self-organization». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29 (1990), p. 1304-1319.
- MALISSA, H. «Some philosophical fundamentals of analytical chemistry». *Fresenius J. Anal. Chem.*, 337 (1990), p. 159-165.
- MASSART, D. L. [et al.]. *Chemometrics: A text book*. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- PRICHARD, E. [ed.]. *Quality in the analytical chemistry laboratory*. Chichester [UK]: Acol: John Wiley, 1995.



---

## 4. EL RISC TECNOLÒGIC, LES MATÈRIES PERILLOSES. MITE I REALITAT

---

Bartomeu Sigalés\*

Segons Pompeu Fabra, *risc* és la 'contingència a la qual està exposat algú o alguna cosa, perill incert'. Quantitativament en termes actuariaus, es pot expressar com l'esperança matemàtica del dany, igual al producte de la probabilitat d'un succés pel dany causat per les seves conseqüències. El risc tecnològic a la societat actual ha esdevingut el més important per a la vida humana, superant el risc natural tradicional.

La tecnologia comporta riscos professionals o interns, suportats pels treballadors i empleats d'una determinada activitat industrial, minera, etc., però a més, i cada cop més, representa uns riscos addicionals externs que afecten la població no involucrada en l'activitat. D'aquest darrer tipus són alguns dels accidents de transport, de generació nuclear d'electricitat, d'indústries de procés (químiques) i de grans emmagatzematges. Aquests dos últims riscos són deguts a les substàncies i matèries perilloses involucrades i són l'objecte d'aquesta exposició.

Els riscos que presenten certes substàncies es materialitzen en danys quan aquestes queden fora de control per fuita, explosió o incendi i és quan poden manifestar els perills que comporten.

Malgrat la multitud de substàncies i matèries perilloses que fem servir, quan es produeix el trencament de les barreres que les aïllen del seu entorn, els fenòmens que poden produir danys es poden agrupar en només tres tipus: mecànics (sobrepessió i projectils), tèrmics (combustió i flux de calor) i químicofisiològics

---

\* Departament de Màquines i Motors Tèrmics. Universitat Politècnica de Catalunya. 08028 Barcelona.

(corrosió i toxicitat), tots ells sotmesos a les lleis de la natura (física, química i biologia). En concret l'extensió de la matèria fora de control verifica sempre les lleis de conservació de la matèria, de la conservació de l'energia i d'Euler de la dinàmica (balanços de forces i moments).<sup>1</sup>

Els subjectes passius dels danys, persones i béns, es denominen en el llenguatge especialitzat *elements vulnerables* i la susceptibilitat a patir el dany, *vulnerabilitat*, característica molt complexa que depèn del fenomen, del subjecte passiu i de les circumstàncies, cosa que fa que solament es pugui establir en forma estadística. En gros, els danys són funció de la dosi o quantitat de substància o energia incorporada al subjecte, sigui quina sigui la via d'exposició, i de la intensitat d'aquesta incorporació.

Per als efectes mecànics, valors relativament petits amb durades pràcticament instantànies de les magnituds perilloses són molt destructius, així doncs una sobrepressió d'1/3 d'atmosfera pot enderrocar un edifici de construcció corrent (maons) i una sobrepressió de només 1,31 d'atmosfera trenca els vidres de les finestres; calen però sobrepressions de 6 atmosferes o més per produir la mort d'un adult per rebentament dels pulmons.

Per als efectes tèrmics, els valors perillosos de l'escalfor també són baixos, així doncs un flux radiant durant 10 segons, com el que rebrien a 15 metres d'un incendi massiu del contingut d'una cisterna de butà, té efectes letals per a l'home.

Els efectes químics (corrosius) i biològics o tòxics (letals, irritants, narcòtics, cancerígens, productors d'alteracions genètiques) són més complexos i variats, però són sempre funció de la dosi i també la concentració instantània de la substància activa.

En qualsevol cas la intensitat del fenomen perillós disminueix amb la distància,<sup>2</sup> de manera que a distància suficient, aïllant el perill,

---

1. B. SIGALÉS, *Transmissió de calor*, vol. 1, *Bases de la transmissió de calor*, Barcelona, UPC, 1992, p. 185-142, 146-152.

2. Això és conegut des de fa molt temps, per exemple *La enciclopedia moderna de literatura, ciencias, artes, agricultura, industria y comercio*, publicada per Francisco de P. Mellado a Madrid l'any 1852, en l'article *aislamiento* diu textualment: «En cuanto a las cosas la prudencia aconseja a veces que se conserven aisladas una de otras; así las fábricas de salitres y polvorines deben estar colocados a grandes distancias de las casas, establecimientos, aldeas, etc., que podrían ser destruidas por su explosión. Del mismo modo ciertos establecimientos y manufacturas, considerados como insalubres, deben aislarse de las ciudades y poblaciones en un espacio donde corra el aire libremente y no pueda temerse su influencia».

els riscos de les matèries perilloses desapareixen. Aquesta particularitat dels fenòmens perillosos s'obvia, no s'explota correctament, en molts casos per l'aparent dificultat, que no vol dir la impossibilitat, de calcular-ne l'abast. El fet és que una determinació acurada i correcta de l'abast dels fenòmens perillosos demostra que, malgrat la seva espectacularitat, l'abast de la seva majoria és relativament curt i permet situar sense risc les instal·lacions perilloses a distàncies molt més petites dels elements vulnerables del que es pensa habitualment.

Malgrat això s'han publicat notícies a la premsa com la de la figura 1.

**Faro de Vigo, sábado 2 de enero de 1988**

**La dirección de las protestas sobre la ubicación de CAMPSA de Teis ha cambiado de objetivo. El consejo de Esquerda Unida de este barrio considera que la responsabilidad no es de la dirección del monopolio, sino del Ayuntamiento ya que las instalaciones se ubicaron en la zona antes que muchas viviendas que hoy rodean el perímetro de la factoria. Para los responsables de este partido, un accidente significaría la destrucción de 60 kilómetros a la redonda.**

FIGURA 1. Article publicat al *Faro de Vigo* el 2 de gener de 1988.

Com es pot fer una afirmació com aquesta d'uns dipòsits de combustible d'ús quotidià i generalitzat, ja que es tracta de matèries que portem al cotxe, que estan en els trens i vaixells o que fem servir per a la nostra calefacció? Molt senzillament: aplicant lleis de la física simplificades en excés. Per fer-ho entenedor, si s'apliquen

les lleis de la mecànica sense fregament, un automòbil no es mouria del lloc, si no es té en compte la viscositat; es podria portar aigua suficient de l'Ebre a Barcelona sense bombes per impulsar-la, etc. Les simplificacions excessives en la determinació de l'abast dels fenòmens perillosos provocats per certs accidents o en el seu arbitrari postulat són, quan assoleixen magnituds tan alarmants, tan falses com els resultats de la mecànica abans esmentats, però atesa l'aparença científica dels càlculs i la innata tendència dels testimonis humans, des dels viatgers medievals fins als pescadors aficionats, a l'exageració de les descripcions morboses, en aquest cas la gent tendeix a creure-s'ho.

A les figures 2<sup>3</sup> i 3<sup>4</sup> es mostren dos plànols esquemàtics dels accidents amb matèries perilloses potser més terribles ocorreguts mai (deixant a part l'ús bèl·lic). L'un amb matèries inflamables i l'altre amb gasos tòxics que són, respectivament, l'incendi i les explosions

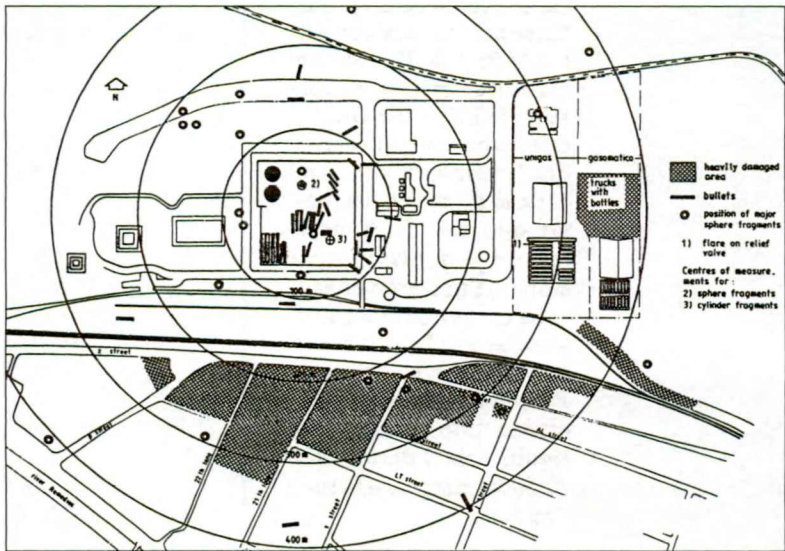


FIGURA 2. Àrea afectada i posició de les bombones i de la major part dels fragments en aquesta àrea (San Juanico, Mèxic).

3. Segons I. C. M. PIETERSEN i S. CENDEJAS HUERTA, «Analysis of the LPG Incident in San Juan Ixhuatepec, Mexico City, 19 november 1984», TNO, l'Haia, 1984.

4. Segons B. BOWONDER i T. MIYAKE, *Journal of Hazardous Materials*, vol. 19, 1987, p. 237-269.



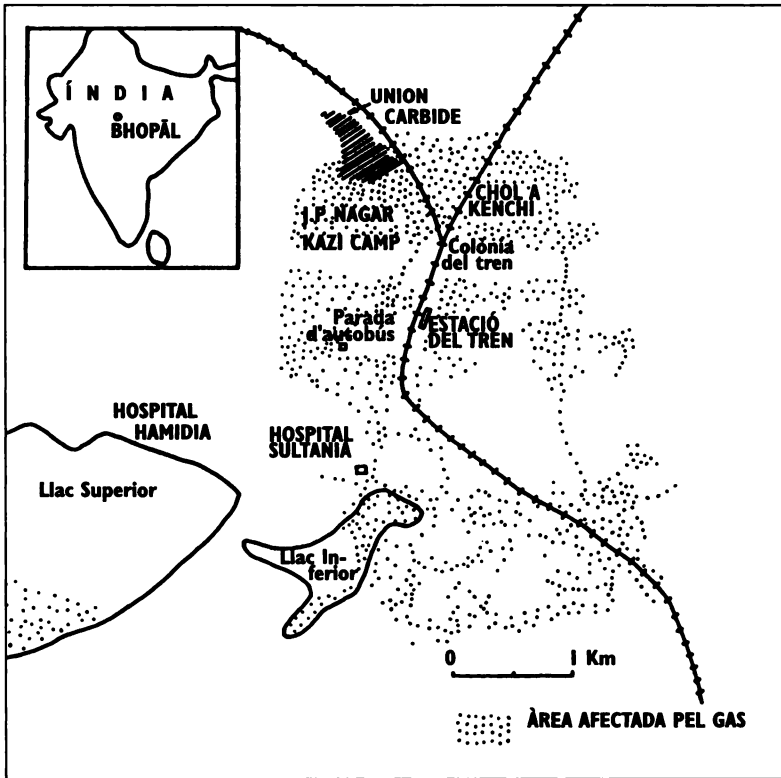


FIGURA 3. Àrea afectada per la fuga de gas a Bhopāl (Índia).

de la instal·lació d'un magatzem de butà i propà a San Juanico (Mèxic), i la fuga d'isocianat de metil (MIC) a Bhopāl (Índia).

En el primer cas els efectes tèrmics només van sobrepassar lleugerament un radi de 300 metres de la instal·lació<sup>5</sup> i solament els projectils van tenir un abast molt considerable: fins a una mica més d'1 quilòmetre. En el segon cas els efectes letals van assolir una gran distància: van sobrepassar els 4 quilòmetres i van produir un nombre enorme de víctimes, s'ha parlat<sup>6</sup> de 2.500 morts i innumerable afectats a causa de l'existència d'amuntegaments d'humans en barraques al costat mateix de la instal·lació.

5. Les zones afectades a més de 300 metres eren les que contenien combustible.  
6. *TIME*, (1 abril 1985), p. 45.

Aleshores com es poden fer afirmacions com la del final de la notícia de premsa de la figura 1? Molt fàcilment i aparentment d'acord amb les lleis de la física i la química. La terminal de Vigo té una capacitat de 60.199 metres cúbics d'hidrocarburs.<sup>7</sup> A plena capacitat poden ser unes 50.000 tones, el poder calorífic de les quals (calor després de cremar) és el mateix que 500.000 tones de TNT. En un terreny sense obstacles l'ona de sobrepressió de l'explosió de tal quantitat de TNT assoliria un valor que trencaria vidres a 45 quilòmetres (per als 60 quilòmetres caldria una terminal el doble de gran). Què passa realment en el cas d'un incendi? Doncs que no és possible la combustió simultània de tot el combustible, perquè els hidrocarburs cremen a una velocitat relativament petita, que impedeix que detonin, però sí detonen quantitats molt petites de gas en condicions especials de confinament. En el cas d'un vessament, sense un incendi previ, només una petita part de la gasolina podria deflagrar i això a distàncies bastant inferiors a 1 quilòmetre de l'origen i afectaria una zona que difícilment tindria més de 100 metres de radi.

Aquest cas és quasi grotesc, però malauradament s'han publicat, fins i tot en l'àmbit oficial, molts resultats amb grans errors, sempre pel costat tremend, per culpa de càlculs inexactes. Potser el descuit més importat és el de negligir l'efecte dels obstacles, que fan de barrera impenetrable, com en casos de radiació tèrmica (calor), o bé que encara que pateixin els efectes del fenomen, com en el cas de l'ona de sobrepressió, absorbeixen l'energia corresponent, de manera que esgoten ràpidament el fenomen perillós (si l'ona de pressió enderroca un edifici, normalment el següent queda incòlume; si un gas ataca la vegetació, el núvol s'esgota abans, etc.).

El fet és que aquests càlculs no rigorosos i els resultats corresponents que podríem qualificar de frívols, si no es revisen i es refan quan calgui, poden tenir unes repercussions urbanístiques i socials, com reflecteix la primera part de la notícia de la figura 1, en resum econòmiques, de gran transcendència perquè l'aplicació de la legislació sobre aquesta base falsa pot tenir efectes contraproductius, i crear un neguit injustificat a la població i una aurèola catastrofista a la indústria química. Això, si no es desmitifica, provocarà unes

---

7. *Enciclopedia nacional del petroleo, petroquímica y gas*, Madrid, OILGAS, 1990.

penalitzacions econòmiques, degudes a costos superflus, que perjudicaran el desenvolupament industrial general i, a la llarga, el social.

A la vista d'aquests resultats i com a extrapolació d'altres activitats on l'abast del perill és molt gran i perdurable,<sup>8</sup> les Imperial Chemical Industries (ICI) han proposat considerar com a criteri de seguretat per al funcionament de la indústria química un risc no nul, especialment després de l'accident de Flixborough<sup>9</sup> l'any 1974. Cal assenyalar que aquest concepte també permet garantir la immunitat respecte als perills específics d'una instal·lació, ja que encara que un accident que contradigui les lleis físiques i químiques és sempre possible, es pot fer que el risc per a un element vulnerable en el cas d'un accident d'aquest tipus sigui zero, perquè sempre es pot anul·lar el factor danyós del producte que provoca el risc amb un allunyament suficient.

La raó fonamental que hi ha en l'opinió favorable a considerar la disminució del risc amb mesures tecnològiques en comptes de l'exigència de l'aïllament o separació, és l'intensiu ús del sòl als països de la Comunitat Econòmica Europea, on algunes instal·lacions perilloses estan realment prop de zones excessivament habitades, cosa que als complexos químics més importants espanyols (Tarragona, Huelva) no passa.

Com ja s'ha dit,<sup>10</sup> l'enfocament d'admetre el risc addicional no nul per a instal·lacions fixes<sup>11</sup> enfront del basat en l'allunyament, que té un risc superior en l'abast dels possibles danys, presenta al-

---

8. Com és el cas de les emissions radioactives. Aquesta pràctica d'actuació fou introduïda l'any 1967 per als estudis sobre la seguretat de les plantes nuclears per F. R. Farmer, amb les seves conegudes corbes («Siting criteria-a new approach», a *IAEA Symp. on the Containment and Siting of Nuclear Power Reactors*, Viena, abril 1967, SM/89/34).

9. Una fuga de ciclohexà va deflagrar explosivament dins d'una planta, i va produir 28 víctimes mortals entre el personal i danys per valor de 48 milions de \$, de l'època, a la planta, i 132 milions més per als afectats externs (per als 53 ferits i per a les trencadisses diverses en unes 1.821 vivendes i per a 167 botigues amb danys) dels pobles de Flixborough i Amcotts, situats a 600 metres de la instal·lació; encara que la trencadissa de vidres va afectar poblacions situades a 3 i 3,7 quilòmetres de l'explosió.

10. B. SIGALÉS «Estado actual del análisis de consecuencias de accidentes en la industria química», Ponència inaugural de la sessió II de la Conferència sobre Plans d'Emergència en Instal·lacions Industrials, Barcelona, 4, 5, 6 de desembre de 1985; també *Ingeniería Química*, (desembre 1989), p. 86.

11. La probabilitat del transport no permet risc addicional no nul.

guns inconvenients, cosa que no significa que no sigui útil, però sí que la seva utilitat és limitada. El seu punt més feble és l'atemporalitat del concepte de la probabilitat, que fa que el succés més improbable pugui passar demà,<sup>12</sup> cosa que segons per a qui i segons quins siguin els elements vulnerables, podem no admetre. També limita la llibertat individual i col·lectiva d'elecció i pot no ser acceptable que s'imposi a les persones, ja que els riscos normalment assumits, excepte l'enfermetat, són voluntaris o els genera l'individu mateix amb la seva conducta. Fins i tot si es considera que la societat ha d'admetre certs riscos imposats per la seva administració, el nivell d'aquest risc és molt discutible, perquè és pràcticament impossible definir objectivament els conceptes necessaris<sup>13</sup> i a molts països vulnera els drets constitucionals.<sup>14</sup> El tercer inconvenient és la dificultat per a la determinació de les probabilitats, ja que, afortunadament, les poblacions amb fallades i amb accidents registrades són, a més de molt heterogènies, insuficients quasi sempre per permetre estimacions de valors estadísticament fiables, fins i tot pel que fa a la magnitud.

S'ha afirmat també<sup>15</sup> que si es dóna prioritat al criteri d'eliminar el risc addicional a l'existent en un determinat emplaçament,<sup>16</sup> i s'estableixen distàncies d'acord amb l'anàlisi de les conseqüències, tal cosa frenaria el progrés tecnològic destinat ha fer més segures les instal·lacions mitjançant salvaguardes tecnològiques, millors dissenys de processos i equips, materials més adequats, etc. Tal cosa no és certa, ja que el criteri de risc zero normalment només pot aplicar-se a elements exteriors a una instal·lació fixa, per la qual cosa la inte-

---

12. Segons les corbes de Farmer, la freqüència d'un accident com la caiguda d'un Boeing 727 el passat 4 d'octubre de 1992 a Amsterdam, és de  $10^{-6}$  víctimes per any, valor indicat a l'article 4t, punt 3.4, de la Directriz básica para la elaboración y homologación de los planes especiales del sector químico com a lllindar per considerar adients les salvaguardes tecnològiques d'una instal·lació perillosa.

13. B. SIGALÉS, *Ingeniería Química*, (setembre 1985), p. 31-33.

14. Segons l'article 16 de la Constitució espanyola aquesta interpretació és possible. En qualsevol cas, la societat cada cop ho veu menys clar, vegueu Josep M. ESPINÁS «A LA VORA DE...Pot passar», *Avui*, (14 febrer 1993), p. 48.

15. Roger GROLLIER-BARON, «Les Accidents Industriels Majeurs. Quelles leçons en tirer?», Col·loqui organitzat per CERCHAR, París 20-21 de setembre de 1990.

16. Recordeu que les probabilitats de successos independents es sumen i que la seva seqüència en el temps no depèn del valor de la probabilitat.

gritat del personal de la factoria, exigència inclosa a totes les legislacions nacionals, només pot protegir-se reduint els riscos.<sup>17</sup>

La solució del problema que crea l'actual mitificació dels riscos per les matèries perilloses, riscos que existeix com a tota activitat humana que afecta un gran nombre de persones, només es pot assolir, en termes reals, amb una planificació urbanística racional<sup>18</sup> i amb una informació rigorosa. Cal una zonificació acurada, fonamentada en càlculs i determinacions precises, que només elimini certes instal·lacions fixes dels espais en què calgui realment i disminueixi el risc, inevitable, del transport. Això ha de permetre que continuï el progrés d'unes activitats que han donat i han de donar, un balanç benefici/cost, en el sentit més ampli, altament positiu per al conjunt de la humanitat.

---

17. A part dels imperatius legals, els incentius econòmics cada cop són més considerables. Als EUA, per exemple, la Mobil Chemical Co., en 3 anys va reduir les indemnitzacions per accidents al personal en 1,6 milions de \$ (*Chemical Engineering*, (setembre 1992), p. 5).

18. I basada en el principi de la solidaritat, com a conseqüència del reconeixement que el valor del sòl no el crea una propietat passiva sinó que és fruit de la tasca de la societat en el seu conjunt, en expandir nuclis urbans, construir comunicacions, facilitar serveis i generar la capacitat adquisitiva de la població.



---

## 5. ENGINYERIA GENÈTICA I NOVES ESPÈCIES AGRÍCOLES

---

Antoni Granell\*

Fa uns 12.000 anys, quan el nivell del mar començà a augmentar, a finals de l'últim període glacial, els pobles de l'Orient Mitjà descobriren una nova manera d'obtenir aliments. Consistia en el cultiu i posterior aclimatació de plantes i en la domesticació d'animals. El desenvolupament de l'agricultura a l'Orient Mitjà va ser seguit d'una ràpida expansió cap a Europa, Àsia i Àfrica. En uns milers d'anys, els grups de caçadors-recol·lectors foren substituïts pels poblats, fet que marcà definitivament el nostre esdevenidor. La història més recent de l'home ha estat per tant íntimament lligada a la de les plantes. Així l'expansió de les activitats econòmiques a Europa en l'edat mitjana va estar associada amb l'increment en la utilització de productes de plantes, alguns dels quals, com el pebre, no eren fàcils d'obtenir localment. Al segle XVI, Venècia s'havia convertit en una rica ciutat en part pels beneficis del comerç del pebre. Quan els turcs bloquejaren les rutes del comerç a l'est de la Mediterrània al voltant de l'any 1470, els exploradors portuguesos, italians i espanyols varen haver de cercar rutes alternatives a la de l'est, cosa que va conduir al descobriment de les Amèriques. Resulta interessant comentar que, en l'anàlisi de l'impacte que el descobriment d'Amèrica pogués tenir sobre els animals i plantes del Vell Món, Corsby digué: «Aquesta oscil·lació salvatge del balanç de la natura ocorre sempre que una àrea prèviament aïllada és posada en contacte amb la resta del món. Però possiblement mai tornarà a ocórrer d'una manera tan espectacular com en les Amèriques del

---

\* Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de Plantes. València.

primer període postcolombià, no a menys que hi haja un dia, un intercanvi de formes de vida entre planetes». Aquestes paraules foren escrites el 1972, un any després, és a dir, fa solament uns 20 anys, científics dels EUA varen clonar un gen. Deu anys més tard investigadors europeus i americans aconseguiren introduir gens en plantes i crear-ne així de noves. Les implicacions econòmiques i ecològiques d'aquests fets poden ser almenys tan importants com les que ocorregueren com a conseqüència de l'intercanvi colombià.

Si des de fa molts anys d'una manera més o menys científica l'home ha estat cercant parents salvatges (no cultivats) de les plantes que li interessaven, fent encreuaments i seleccionant noves varietats (millora genètica clàssica) que s'adaptaven millor al sòl i clima o que donaven un producte millor, què és el que té de nou aquesta nova manera de millora genètica? Què és el que pretén l'enginyeria genètica de plantes? Quins són els seus objectius i mètodes? Quins són els seus assoliments? Quins problemes ètics i socials planteja? Per a resoldre aquestes preguntes presentarem l'enginyeria genètica de plantes integrant-la dintre de la millora de plantes, junt amb la millora clàssica, i tot seguit descriurem quins són els camps d'aplicació actuals i futurs.

De manera global podríem dir que mentre que a la millora genètica clàssica se li pot atribuir ser la responsable de la meitat dels rendiments de producció de l'agricultura actual, la mecanització, la fertilització i els pesticides —les inversions més importants en agricultura— donarien compte de l'altra meitat. D'alguna manera vol dir que el medi on creixen les plantes ha estat canviat tant com les plantes mateixes (encara que les plantes també han estat seleccionades per respondre bé a aquestes pràctiques). Per diferents raons —econòmiques i mediambientals— resulta molt més interessant poder modificar més dirigidament les plantes que introduir més canvis al medi ambient. Això ara és possible mitjançant les tècniques d'enginyeria genètica.

Quan es tracta d'obtenir espècies cultivades, les tècniques de millora vegetal clàssica han estat tot un èxit, ja que s'ha aconseguit un 1% anual d'increment en la producció (d'algunes espècies) durant els darrers 50 anys. Si hom haguera de dir quins són els dos èxits més importants de la millora genètica clàssica, tot el món estaria d'acord a dir que fou la producció de dacsa híbrida l'any 1930, que quasi va doblar la producció de dacsa i el desenvolupament de les línies de dacsa, arròs i blat, que ocasionaren el que es va anome-



nar «la revolució verda». No obstant això, actualment, la confluència dels mètodes de millora tradicional i de l'enginyeria genètica de plantes està començant a produir plantes amb millors característiques, que permetran unes pràctiques agrícoles menys agressives amb el medi ambient. Tot això està propiciant el que s'ha anomenat «la segona revolució verda». No obstant això, l'entrada de la biotecnologia en la producció d'aliments planteja, com veurem, importants qüestions ètiques i socials.

Quines són les diferències i les coses en comú entre la millora genètica clàssica i l'enginyeria genètica? En què difereixen? En què es complementen? Vegeu la fig. 1.

## 5.1. MILLORA GENÈTICA CLÀSSICA

---

Tres han estat fonamentalment les tècniques emprades pels milloradors de plantes en desenvolupar noves varietats i millorar les antigues:

1. La primera és la utilització d'espècies amb capacitat per a autoencreuar-se. L'*autofertilització* condueix després de diverses generacions a una planta homozigòtica —una línia pura— en la qual les «incerteses» han estat eliminades. Aquesta línia pura facilita la formació d'híbrids, ja que és transmesa de manera predictable a la descendència. Una línia pura d'aquestes s'encreua amb una altra per produir una línia parental que té un caràcter millorat. El «vigor híbrid» introdueix una sèrie d'avantatges, tot incloent la uniformitat del cultiu, en cultius com la dacsca, l'arròs, el blat i altres cereals.

2. Una segona tècnica utilitzada clàssicament pels milloradors ha estat alterar el nombre dels conjunts de cromosomes o *ploidia* de la planta. Algunes plantes poden manipular-se de manera que augmente la ploidia (poliploidia). Les millores que normalment s'obtenen són un augment de la mida de la planta, així com dels fruits o de les llavors. Més de la tercera part de les espècies cultivades són poliploïdes (p. e., blat, maduixes, etc.).

3. La tercera tècnica és una forma d'hibridació anomenada *retroencreuament*. Aquesta tècnica s'utilitza per a transferir un tret desitjable d'una soca inferior a una de superior. Si es fertilitza encreuadament una successió de descendents d'un encreuament superior-inferior millorat amb la varietat superior s'obté la línia genètica desitjada. L'última generació del retroencreuament s'autofertilitza

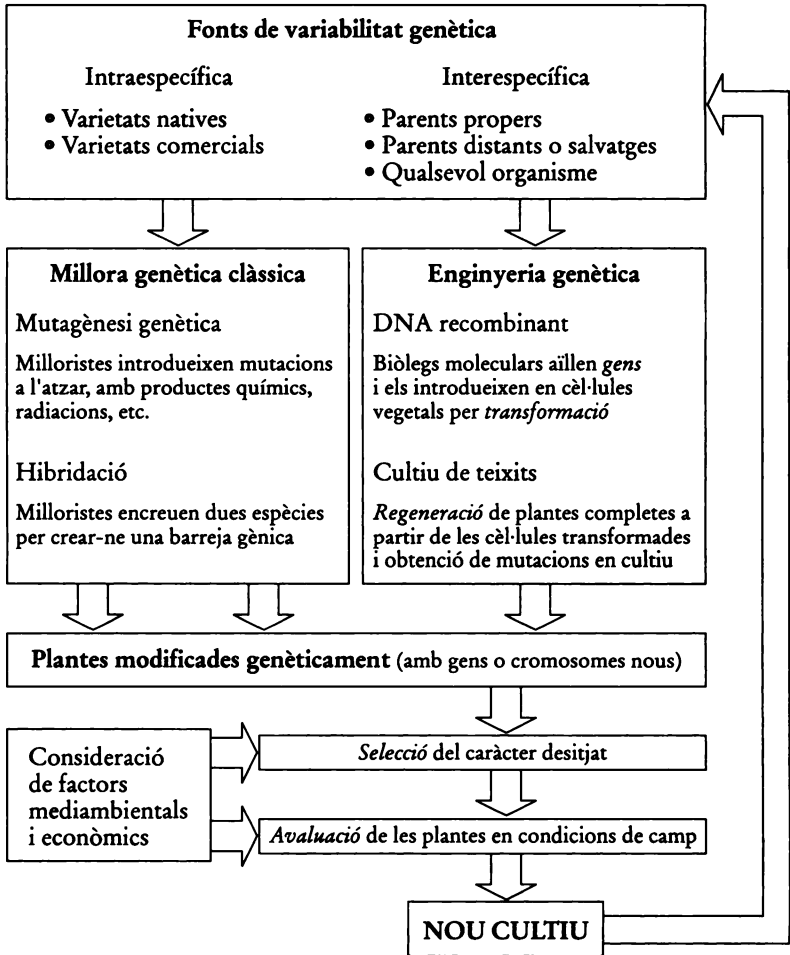


FIGURA 1. L'enginyeria genètica dintre de la millora genètica.

per donar una línia pura, que és portadora pura del caràcter desitjat i és indèntica a la varietat superior en tots els altres aspectes. Cada vegada que es requereixen gens útils de les varietats salvatges originals per a introduir-los en les varietats comercials es fa servir el retroencruament.

## 5.2. LIMITACIONS I INCONVENIENTS DE LA MILLORA CLÀSSICA

---

El *plant breeding* tradicional requereix molt temps i espai. El temps requerit per desenvolupar una varietat comercial que incrementa la producció per sols 3 o 4 anys és de 10-20 anys. Tot això per mantenir l'1% anual d'increment en la producció. Pel que fa a l'espai, calen centenars de fanecades perquè creixin milions de plantes completes amb els trets desitjats i així poder-les avaluar.

Un segon inconvenient de la millora genètica clàssica és el fet de ser un procés de prova i error. Com explica Mary Clutter de la National Science Foundation: «Quan es barregen genomes complets d'organismes, tots els gens no desitjables van junt amb el gen en el qual tu estàs interessat». Per exemple la dacsca té uns 250.000 gens, si el tret en el qual estem interessats implica sols 1 o 2 gens, vol dir que hi ha molt per depurar.

La gran limitació de la millora clàssica és que la font de variabilitat genètica emprada pels milloradors clàssics és molt restringida. Els milloradors genètics depenen quasi exclusivament dels ocells i dels insectes —són aquests els que normalment porten a terme la pol·linització en molts cultius— per a crear noves varietats i millorar les antigues. Això vol dir que els gens que controlen un tret desitjable han de buscar-lo en la mateixa espècie o en espècies molt properes (sexualment compatibles). Tècniques més recents permeten fer més àmplia la barrera de fertilitat, però tot i així és impossible entre espècies relativament distants.

## 5.3. MÈTODES DE L'ENGINYERIA GENÈTICA

---

El fonament de l'enginyeria genètica és que la major part dels productes i dels fenotips observables es deuen més o menys directament a les proteïnes (*per se* o per la seua acció). Així doncs, el ni-

vell de glucosa en sang depèn, entre altres coses, dels nivells d'insulina (una proteïna). La major part de la insulina que s'administra als malalts de diabetis és obtinguda en reactors per mètodes biotecnològics. Per a fer tal cosa es parteix del fet que la informació per a la síntesi d'insulina està continguda en el DNA (gens per a la insulina). Els científics el que fan és aïllar de la dotació gènica de les cèl·lules els trossos del DNA on està la informació genètica per fer la insulina. Aquests trossos de DNA (gens de la insulina) són inserits per tècniques de biologia molecular en el DNA d'un bacteri (organisme unicel·lular), Açò és el que s'anomena *DNA recombinant*. Aquest bacteri, que té ara el gen de la insulina, pot fer-se créixer, dividir-lo i sintetitzar insulina com si fóra una proteïna del propi bacteri en reactors especials.

L'objectiu fonamental de l'enginyeria genètica de plantes és crear una planta completa que contingui el gen/s d'interès (*planta transgènica* o *planta transformada*). Per a fer tal cosa cal: 1) disposar de vectors (vehicles) adequats per a introduir el gen en la cèl·lula vegetal (és un esdeveniment cel·lular!), 2) disposar de marcadors de selecció que permeten seleccionar sols aquelles cèl·lules que siguen transformades, i 3) disposar de procediments que permeten regenerar plantes a partir d'una o d'unes quantes cèl·lules. No menys important és saber quin/s gen/s volem introduir en la planta.

#### 5.4. SORTIDES QUE PROPORCIONA LA BIOLOGIA MOLECULAR ALS PROBLEMES «CLÀSSICS»

---

En comparació amb els mètodes clàssics, els mètodes de la biologia molecular són ràpids i requereixen poc espai. El cribratge (*screening*) té lloc normalment en l'àmbit cel·lular on hom pot tenir milions de cèl·lules —cadascuna d'elles és una planta potencialment— en un flascó d'1 litre. Treballant amb la planta completa, hom pot obtenir unes 3 o 4 generacions com a màxim a l'any. Treballant amb bacteris en gens de plantes, l'investigador té noves cèl·lules cada mitja hora.

Els mètodes emprats per l'enginyeria genètica són molt específics: els milloradors clàssics barregen milers de gens quan fan els encreuaments sexuals, en canvi els biòlegs moleculars transfereixen gens únics o en tot cas, sols uns quants. D'altra banda, l'enginyeria genètica posa tota la font de variabilitat genètica a l'abast. L'engi-

nyeria genètica permet, en principi, introduir en les plantes qualsevol gen de qualsevol organisme. Els avantatges d'aquests tres punts es veuen il·lustrats en el següent exemple: imagineu que busqueu un gen que oposi resistència a un pesticida. És molt més fàcil afegir unes quantes gotes de pesticida a milions de bacteris i prendre els gens de resistència dels pocs bacteris que sobreviuen al tractament, que fer el mateix amb milions de plantes.

### 5.5. *AGROBACTERIUM TUMEFACIENS*: EL PRIMER ENGINYER GENÈTIC DE PLANTES

---

Durant milions d'anys un bacteri del sòl —*Agrobacterium tumefaciens*— ha estat introduint en la planta hoste informació genètica codificada per ell, per al propi benefici, és a dir, ha estat fent enginyeria genètica molt abans que l'home existira.

El procés desenvolupat pel bacteri és molt complicat i ve a dirnos que és el resultat de milions d'anys de coevolució amb la planta hoste. La transformació genètica que fa l'*Agrobacterium* és un fenomen de transferència de DNA entre regnes. Després de molts estudis sembla que la seqüència d'esdeveniments és la següent: quan algunes cèl·lules de la planta resulten ferides, secreten uns tipus de compostos fenòlics (acetosiringoma, etc.; alguns hom sap que són per tancar la ferida), els quals són reconeguts per receptors específics de la membrana del bacteri. Aquest reconeixement implica una quimiotaxi positiva cap a la cèl·lula vegetal i l'activació d'un seguit de gens del bacteri que estan en la regió *vir* del plasmidi Ti (inductor de tumors). Sis dels gens *vir* (*vir A, B, C, D, E, G*) estan implicats en la producció d'una còpia del DNA que es transfereix a la cèl·lula vegetal (anomenada T-DNA) i que té gens que induïxen la formació de tumors en la planta. La producció del T-DNA s'inicia amb el reconeixement d'unes seqüències de 25 pb, que estan repetides a cada extrem del DNA transferit, per una endonucleasa (una proteïna que talla el DNA) específica codificada per un gen *vir* i que produeix talls entre la 3a i 4a base de la cadena de baix dels extrems de 25 pb. Després de produir-se els talls es poden detectar T-DNA d'una sola cadena en l'*Agrobacterium*. Els fils (brins) del T-DNA són separats o produïts concomitantment amb el reemplaçament de la fibra de baix i es forma un complex amb proteïnes específiques (*vir*). Finalment el bri del T-DNA és trans-

ferit a la cèl·lula recipient on és integrat al genoma de la planta. Així doncs, podem definir tres etapes: 1) reconeixement de la cèl·lula vegetal, recipient i inducció en el bacteri de la resposta de virulència, 2) formació del bri del T-DNA, i 3) producció del complex de transferència del T-DNA. En totes tres etapes els gens específics del bacteri i les proteïnes corresponents tenen un paper decisiu en el procés de transferència.

El grup de Patricia Zambriski al Departament de Biologia Molecular de Plantes de la Universitat de Califòrnia a Berkeley ha proposat que el mecanisme de transferència del T-DNA combina en un de sol dos mecanismes de transferència de DNA, és a dir, el de la conjugació bacteriana i el de la infecció viral. Així doncs, l'*Agrobacterium* hauria adaptat components dels mecanismes habituals que els bacteris utilitzen perquè els plasmidis es conjuguin entre ells per poder transferir DNA a la planta. Encara més, ha incorporat característiques de la infecció viral, com són penetrar en la membrana nuclear i finalment integrar-se en el genoma de l'hoste. Quin és l'interès de l'*Agrobacterium* en introduir un tros del seu DNA en la cèl·lula vegetal? Per tal de contestar aquesta pregunta cal saber que el fenomen de transformació ocasiona uns tumors en la planta que s'anomenen *tumors de l'agalla en corona*. Aquest teixit neoplàstic pot créixer en cultiu en absència d'hormones i produeix uns compostos anomenats *opines*. Diversos grups, estudiant la bioquímica i la genètica molecular d'aquesta interacció, han pogut determinar que això es deu al producte de la informació genètica transferida pel bacteri a la planta. És a dir, el T-DNA té els gens que codifiquen la informació per a la síntesi d'hormones —la qual cosa provoca la formació del teixit neoplàstic— i la síntesi d'opines —que són específicament catabolitzades pel bacteri, i es crea així un nínxol ecològic per a ell.

Un exemple dels gens que dirigeixen la síntesi d'hormones són els de la síntesi d'auxines i citoquinines, que estan localitzats en la regió del T-DNA que és transferit a la planta durant la transformació. Aquests gens són actius sols en el teixit vegetal transformat i l'excés en la producció d'hormones és el responsable de la formació del tumor. Són els gens *iaaH* i *iaaM*. L'IAA es sintetitza en un procés de dues etapes en el tumor. El producte del gen *iaaM*, el triptòfan monoxigenasa, converteix el triptòfan en indol-3-acetamida (IAAM). Aquest intermediari és després convertit en IAA per la indolactemaida hidrolasa (el producte del gen *iaaH*). El gen *ipt* en

canvi està implicat en la biosíntesi de citoquinines i el seu producte gènic, la isopentenil transferasa (*ipt*), condensa l'isopentenilpirofosfat i l'AMP per tal de produir isopentenilAMP (iPMP). L'iPMP és ràpidament convertit en la planta en un seguit de citoquinines biològicament actives. Hi ha altres gens dintre del T-DNA menys coneguts però que també alteren la morfologia de la planta i que segurament contribueixen a la formació del tumor.

## 5.6. L'HOME DESPRÈN DE L'AGROBACTERIUM EL DISSENY DE VECTORS PER A LA TRANSFORMACIÓ GENÈTICA DE PLANTES

---

Els genètics i biòlegs moleculars han definit quins són els elements necessaris suficients perquè es done la transferència del T-DNA i han propiciat així el naixement de l'enginyeria genètica de plantes. Els primers resultats en aquest sentit van ser presentats al Winter Symposium de Genètica Molecular de Plantes i Animals el 1983, és a dir, fa ara 10 anys. En aquesta reunió investigadors dirigits per Marc van Montagu i Jeff Schell de la Universitat de Gent a Bèlgica i Rob Fraley de la Monsanto Co. (St. Louis, Missouri), varen presentar independentment els resultats de «desarmar» el plasmidi Ti de l'*Agrobacterium*. «Desarmar» vol dir eliminar del T-DNA aquells gens que són responsables de la síntesi d'hormones i que són els que causen el creixement neoplàstic, al temps que deixen intacta la resta del mecanisme de transferència del T-DNA. Després substituïren els gens que causaven els tumors per altres que volien introduir en la planta. Com que havien estat eliminats els gens tumorals, aquests grups pogueren regenerar plantes transgèniques (amb un gen aliè) completes, però d'altra banda normals i fèrtils.

Posteriorment aquests dos grups i el de Mary Dell Chilton de la Universitat de Washington a St. Louis (Missouri), també simultàniament aconseguiren introduir un gen de resistència a antibiòtics d'un bacteri i el col·locaren sota el control de regions reguladores aïllades dels gens del T-DNA de l'*Agrobacterium*. Açò va permetre obtenir cèl·lules i després plantes de tabac resistents a l'antibiòtic kanamicina. Aquests dos resultats han estat clau per poder introduir gens aliens en plantes, ja que vol dir no sols que el DNA aliè transportat per vectors «desarmats» és incorporat establement

en el patrimoni genètic de la planta, sinó que a més, el gen pot ser expressat com un gen més de la planta, i quan es tracta d'un gen de resistència a un antibiòtic pot utilitzar-se com a marcador de selecció. La utilització d'un marcador de selecció permet aïllar de la resta de cèl·lules no transformades aquella que ha rebut el T-DNA. Actualment hom disposa d'una bateria de marcadors de selecció: normalment són gens que inactiven antibiòtics o herbicides, ambdues substàncies tòxiques per a la cèl·lula no transformada.

Avui en dia existeixen, als laboratoris de tot arreu del món, diversos sistemes de transformació mitjançats per l'*Agrobacterium*, tots ells utilitzen plasmidis desarmats i un marcador de selecció, a més del gen que hom vol introduir en la planta. Aquests sistemes han permès la transformació d'un gran nombre de dicotiledònies i fan possible la biotecnologia de plantes. Així, si bé els primers treballs es centraven en el tabac, la petúnia i la tomata, durant els darrers 10 anys la llista s'ha ampliat fins a la vora de 40 cultius.

## 5.7. TRANSFORMACIÓ DE MONOCOTS: TRENCAR LA BARRERA AMB LA PISTOLA DE GENS

---

Tot i que la transformació genètica mitjançada per l'*Agrobacterium* resulta bastant eficaç en un gran nombre de dicotiledònies, no ha estat possible utilitzar-la amb èxit en els cultius dels cereals més importants, com són la dacsà, l'arròs i el blat. Si bé no es sap quina és la raó per la qual açò ocorre, sí ha estat possible trobar un procés alternatiu. L'impediment principal a l'entrada del DNA és la paret i la membrana cel·lular i nuclear, que a més, en la interacció amb l'*Agrobacterium* té un paper molt important. L'equip de John Sanford al Departament d'Horticultura de la Universitat de Cornell, desenvolupà un sistema: la pistola de partícules (*particle gun*), que ha demostrat que pot ser utilitzada com a mecanisme universal de transport de substàncies dins de qualsevol cèl·lula viva. Aquests autors dissenyaren i construïren un aparell que permet accelerar xicotetes partícules de tungstè (o d'or) des d'1 fins a 4  $\mu\text{m}$  de diàmetre a velocitats de l'ordre de 50.000 m/s. Les partícules així accelerades podien travessar la paret i les membranes i entrar dintre de les cèl·lules de manera no letal, fins i tot cents i/o milers de partícules per cèl·lula! Posteriorment, el mètode es va aplicar per introduir DNA dintre de les cèl·lules (coprecipitant primerament el DNA



amb les partícules de tungstè o d'or). En un nombre variable aquest DNA era transcrit i traduït, i amb poca eficàcia incorporat al genoma. Utilitzant aquest procediment i marcadors de selecció sobre teixits meristemàtics (i fins i tot no meristemàtics), diversos grups aconseguiren transformar i regenerar plantes completes d'arròs (1988), dacsa (1990) i blat (1992). D'aquesta manera els 4 cultius més importants són ja susceptibles de transformació genètica!

Disposem així del mètode, però quin lloc ocupa verdaderament l'enginyeria genètica dintre de la millora vegetal? Com hem dit abans l'enginyeria genètica de plantes és una tecnologia que té tan sols 10 anys, mentre que el procés al qual s'incorpora, la millora genètica, té més de 10.000 anys. En qualsevol cas hi ha un llarg camí per recórrer des del descobriment al laboratori de biotecnologia fins al temps en què es puga arregar el producte al camp. Sembla bastant clar que l'enginyeria genètica no reemplaçarà la millora genètica clàssica, sinó que serà una branca i una ajuda important. Després de tot cada planta que siga obtinguda per enginyeria genètica haurà de ser assajada sota condicions de camp abans de ser posada en circulació.

L'objectiu del biòleg molecular de plantes es trobar i inserir gens beneficiosos —obtinguts de qualsevol organisme— dintre del patrimoni genètic de les plantes cultivades per tal de millorar-les. Açò implica 3 etapes crítiques:

1. Obtenir el gen aliè i integrar-lo establement en el cromosoma d'una cèl·lula de la planta cultivada que hom vol millorar.
2. Fer que aquesta cèl·lula transformada regenere, en un sistema de cultiu de teixits, una planta sana i fèrtil, que tinga el gen en totes les seues cèl·lules.
3. Fer que s'expressi el gen aliè en el moment i lloc que interese i que l'expressió del gen tinga el caràcter desitjat —per exemple la resistència a una malaltia.

## 5.8. LÍNIES DE MILLORA EN ELS CULTIUS

---

Quines són les línies fonamentals de millora que els milloristes intenten introduir en els cultius? Tradicionalment han estat les orientades a incrementar la producció: cercar i introduir gens que oposen resistència a alguna malaltia (5-15 % de pèrdues per aquest factor), resistència a pestes (milers de milions de kg de pesticides

químics són utilitzats anualment), resistència a pesticides i herbicides (aquests també poden matar o debilitar certs cultius), capacitat de fixar nitrogen (milions de Tm de fertilitzant nitrogenat són utilitzats anualment), tolerància a l'estrès (sequera, gelades, salinitat, materials tòxics: provoquen fins al 80 % de les pèrdues anuals). Òbviament l'interès de l'enginyeria genètica està també orientada en aquestes direccions. Tanmateix com que no hi ha restriccions quant a l'origen dels gens que es poden introduir en plantes es plantegen importants qüestions de natura ètica i social. A continuació repassem breument el que s'ha fet fins ara i cap on van orientades les investigacions.

### 5.8.1. *Millores agronòmiques*

Les primeres plantes desenvolupades amb una orientació pràctica de millora han estat dirigides cap a prosperar el seu comportament agronòmic. El fet de ser un tret que depèn d'un sol gen i que el mercat d'herbicides siga de 6 bilions de \$ ha provocat que desenvolupar plantes resistents als herbicides fóra un dels primers objectius. *Crear cultius tolerants a certs herbicides* és una manera de col·locar el millor herbicida respecte d'altres en el món competitiu dels fabricants d'herbicides. A més, fer cultius resistents a certs herbicides es pot vendre como una manera de controlar millor les males herbes, ja que permetria utilitzar herbicides d'ampli espectre, baixa toxicitat i ràpida biodegradació.

S'han desenvolupat distints tipus de resistència. En alguns casos la resistència es deu a una mutació en la proteïna amb la qual interaccionava l'herbicida, o bé a un augment en la concentració d'aquella, de manera que es fa necessària una major quantitat d'herbicida per a ser-li nociu. En altres casos la resistència es deu a l'existència d'un enzim que catalitza la inactivació de l'herbicida per conjugació a una altra molècula o perquè el converteix en una substància metabolitzable per a la planta. Així s'ha introduït en plantes transgèniques el gen que codifica, per a l'EPSP sintasa, l'enzim de la ruta d'aminoàcids aromàtics, que és específicament inhibit per l'herbicida glifosfat, que es la raó del seu efecte herbicida. El gen s'ha col·locat sota el control d'unes regions reguladores que fan que el gen s'expressi fortament en tots els teixits i així aquestes plantes mostren resistència al glifosfat. S'han emprat estratègies

semblants per obtenir plantes de canyella i de soja tolerants a l'herbicida RoundUp (inhibidor de l'EPSP sintasa). També introduint gens mutants (aquells que la proteïna que produeixen és insensible a l'herbicida) d'acetolactat sintasa (ALS), la diana dels herbicides basats en la sulfonilurea (com el Glean, etc.), s'han obtingut plantes de cotó i canyella resistents per aquest procediment. L'estratègia alternativa d'inactivació de l'herbicida per modificació covalent (p. e. acetilació o nitrilació) ha estat també emprada en canyella, soja, cotó i dacsa, i s'han incorporat els gens bacterians específics sota el control de regions reguladores de plantes.

### 5.8.2. Resistència a insectes

L'objectiu fonamental és reduir l'ús d'insecticides químics. No és cap secret que un dels factors que més ha contribuït a l'èxit de l'agricultura moderna ha estat la utilització d'una àmplia varietat d'insecticides per tal de controlar el dany produït pels insectes. Aquest dany hom el calcula encara entre el 4 % per a la soja i el 20 % per a les creïlles, i fins i tot superior per a altres cultius. L'enginyeria genètica de plantes proporciona unes noves estratègies per al control dels insectes. En un cas s'ha introduït en plantes transgèniques un gen del bacteri *Bacillus thuringiensis* que codifica la informació per a una proteïna insecticida anomenada toxina Bt. Aquesta toxina ha estat utilitzada durant desenes d'anys als EUA, per bé que fins ara s'aplicava per fumigació sobre les plantes. Es tracta d'una proteïna tòxica, molt específica, per a certs lepidòpters, dípters i coleòpters, ja que sols sota les condicions particulars dels estòmacs d'aquests insectes és processada i, interaccionant amb receptors específics, inhibeix llurs bombes iòniques. S'ha demostrat al laboratori i també en experiments de camp, que les plantes transgèniques portadores del gen per a la toxina Bt són resistents al dany que altrament provoquen les larves. Com que les proteïnes insecticides són tan específiques en la seua interacció, s'han dissenyat diverses proteïnes Bt amb diferents especificitats, que poden utilitzar-se soles o en combinació, per disminuir la possibilitat d'emergència de les resistències naturals en la població d'insectes. L'empresa Monsanto (i altres) ha fet ja proves de camp, en més de 200 emplaçaments arreu del món, amb tomateres transformades amb aquests gens i ha comprovat la seua efectivitat.

Una altra aproximació molt menys utilitzada, ha estat aprofitar els efectes tòxics dels inhibidors de proteases sobre el procés digestiu dels insectes. Els inhibidors de proteases es troben presents en moltes llavors i hom suposa que tenen un paper de protecció enfront de l'atac de diversos devoradors. Aquests inhibidors no són tan específics i per això són els responsables de les males digestions quan s'ingereixen fesols o cigrons poc cuits. Les plantes transgèniques que expressen a les seues fulles un inhibidor de proteases de diversos orígens (proteïnes d'uns 80 aa) manifesten resistència enfront de diversos insectes que causen danys importants com són *Heliothis virescens* i altres erugues. S'han aconseguit així plantes transgèniques de tabac (*Nicotiana tabacum*), tomata (*Lycopersicon esculentum*), cotó (*Gossypium* sp.) i dacsa, que ja han passat els processos de laboratori i d'experimentació en el camp. El cotó serà segurament el primer cultiu comercialitzable (tal vegada l'any vinent) que continga una resistència pròpia als insectes, a causa de la introducció del gen *Bt* per enginyeria genètica.

### 5.8.3. Resistència a malalties

La transferència de gens ha estat àmpliament utilitzada per incrementar la resistència dels cultius a malalties i pestes. El principal progrés en aquest aspecte ha estat, sobretot, la resistència als virus. Una de les aproximacions desenvolupada per l'equip de Roger Beachy, llavors a la Universitat de Washington (St. Louis, Missouri) i ara a l'Scripps Research Institute (La Jolla, Califòrnia) consisteix a obtenir plantes transgèniques que expressen la proteïna de la coberta del virus. Aquests autors demostraren que això conferia resistència enfront de la posterior inoculació del virus. Aquesta aproximació ha estat aplicada a una varietat de combinacions virus/cultiu. S'ha aplicat a un ventall de cultius —alfals (*Medicago sativa*), tabac, creïlla, meló i arròs— amb diversos virus —el del mosaic de l'alfals, el del mosaic del cogombre (*Cucumis sativus*), l'X i Y de la creïlla (*Solanum tuberosum*), de l'enrotllament de la fulla de la creïlla, etc. Si bé hom no coneix amb certesa quin és el mecanisme d'actuació, se suposa que deu ésser que les càpsides preformades segresten les partícules infectives de RNA, i impedeixen així la infecció. Altres aproximacions impliquen l'ús de tècniques de RNA antisentit en què s'introdueix el cDNA que codifica

la proteïna de la coberta en orientació inversa, de manera que la planta transgènica sintetitza una molècula de RNA complementària al missatger de la proteïna de la coberta. Se suposa que quan l'RNA (+) del virus entra en la planta és bloquejat per l'RNA antisentit. Així s'han aconseguit efectes sobre les malalties virals, si bé no són tan bons com els assolits amb la sobreexpressió de la proteïna de la coberta.

Els virus no són, però, els únics patògens contra els quals hom està introduint mecanismes de protecció en plantes. Així s'han obtingut plantes de tabac resistents al *Pseudomonas syringae*, introduint un gen procedent de microorganismes, que desintoxica la toxina produïda pel patogen. En un altre exemple, la simptomatologia que produeix el fong *Alternaria longipes* en el tabac disminueix en severitat si les plantes tenen un gen del bacteri *Serratia marcescens*, que codifica una quitinasa (enzim que degrada la quitina de la paret del fong). L'empresa DNAP, Cinnminson (Nova Jersey), ha realitzat de manera reeixida experiments de camp, com aquest descrit per a tabac, en creïlles, ensisams i tomateres.

## 5.9. MILLORES EN LA COMPOSICIÓ DELS ALIMENTS

En general cal dir que una aplicació racional de la biotecnologia agrícola per tal d'obtenir productes amb millors característiques nutricionals, sabor, durabilitat, etc., passa per tenir un millor coneixement del processos fisiològics i bioquímics implicats. No obstant això, ja s'han obtingut els primers resultats que anticipen tot un ventall d'infinites possibilitats. Tot seguit descriurem algunes de les aplicacions més importants.

### 5.9.1. Millora en la composició dels àcids grassos i dels carbohidrats

Els investigadors de Calgene (Davies, Califòrnia) han fet progressos significatius en la modificació de la composició dels àcids grassos de les plantes. Açò ho han fet mitjançant la introducció de noves activitats enzimàtiques o la reducció dels nivells d'enzims clau en la ruta de biosíntesi dels àcids grassos. La composició d'àcids grassos ha estat modificada per a la colza (*Brassica napus*). Utilitzant aproximacions semblants s'ha aconseguit modificar la com-

posició dels carbohidrats. Així, amb l'expressió d'un gen mutant d'*E. coli*, codificat per a l'ADP glucosapirofosforilasa, en la creïlla, s'aconseguí incrementar el nivell de midó en els tubèrculs. També s'aconseguí alterar la composició dels sucres amb la sobreexpressió de l'enzim bacterià ciclodextrinaglucosiltransferasa.

Els progressos per intentar modificar la composició d'aa de les proteïnes de reserva no s'ha aconseguit. Això es deu fonamentalment al fet que l'interès està en l'alteració de les proteïnes de reserva dels cereals per incrementar els nivells de certs aa dels quals són deficitaris. Dos han estat els problemes fonamentals: sembla molt difícil alterar la composició dels aminoàcids de les proteïnes de reserva sense alterar les característiques que fan que es puguin acumular en els cossos proteics dels grans, i segon però no menys important, fins fa poc hom no disposava de cap manera per a introduir material genètic en els cereals.

#### 5.9.2. *Obtenció de tomates amb millors característiques comercials: major duració postcollita, millors característiques durant el procés industrial i millor sabor i textura*

El cas més popularitzat de modificació de plantes per enginyeria genètica ha estat tal vegada el de la tomata. Fonamentalment els experiments han estat dirigits a modificar el procés d'ablaniment per tal d'allargar la durada del fruit i fer fruits més sòlids i amb millor capacitat per a suportar el transport.

Evidències fisiològiques i bioquímiques anteriors apuntaven al fet que la poligalacturonasa, l'enzim que degrada les pectines —component de la paret cel·lular dels fruits, que hom suposava bàsic en la resistència del fruit— seria un bon candidat. El gen va ser aïllat de la tomata per DellaPenna al laboratori d'Alan Bennett a Davies (Califòrnia), quan els procediments de transformació de la tomata ja estaven a l'abast. Investigadors dirigits per Don Grierson (Nottingham, Gran Bretanya), de les ICI Seeds (Anglaterra) i de Calgene Inc. (EUA), utilitzant construccions gèniques antisentit, transformaren diferents cultius de tomata en construccions que contenien promotors virals (constitutius) i el cDNA de la polindogalacturonasa en orientació inversa. La tecnologia *antisense* va ser molt eficaç per a bloquejar l'acumulació de poliendogalacturo-

nasa, però no va ser capaç de reduir ni la solubilització de pectines ni l'ablaniment inicial del fruit. D'aquest i altres experiments, sembla emergir la idea que la PG no era l'única responsable de l'ablaniment del fruit, però sí tenia un paper en etapes posteriors de l'ablaniment que limitaven la vida d'emmagatzemament del fruit. No obstant això, el fruit va adquirir unes qualitats molt positives, com una menor susceptibilitat a les malalties i el fruit que anava a ser utilitzat en la indústria podia aguantar més en la mata. Com a conseqüència hi ha ara un major interès amb altres enzims que hom pensa que poden ser, junt amb la PG, els que porten a terme el procés d'ablaniment del fruit. L'atenció també es va dirigir més amunt del devesall del procés que inicia la maduració. Se sap des de fa bastant temps que en el procés de maduració de la tomata té un paper molt important el regulador del creixement vegetal etilè. Fa ja 10 anys San Fa Yang, a la Universitat de Davies (Califòrnia), va descriure quina era la ruta biosintètica d'aquest regulador, coneguda actualment com *cicle Yang*. La regulació de la ruta sembla ser en l'àmbit del precursor ACC (l'àcid aminopropancarboxílic) a través de l'enzim ACC sintasa. L'ACC és convertit en etilè mitjançant l'activitat EFE (enzim formador d'etilè). L'objectiu fonamental dels distints grups ha estat bloquejar la síntesi d'etilè i així la maduració actuant sobre l'ACC sintasa per mitjà de tècniques d'enginyeria genètica. El gen per a l'ACC sintasa va ser primer aïllat per Sako Teologis (Plant Gene Center) i posteriorment introduït en plantes amb orientació antisentit. Les plantes transgèniques produïen molt menys etilè que les normals i el fruit mostrava una reducció significativa en la maduració (veg. la fig. 2). Al mateix temps Hamilton al laboratori de Don Grierson aconseguia plantes transgèniques en les quals havia introduït un gen antisentit de funció desconeguda. El gen havia estat aïllat perquè s'expressava aviat durant la maduració del fruit i amb la tecnologia *antisense* es podria esbrinar quin paper tenia durant la maduració. El gen va resultar que codificava la informació per a l'enzim EFE i que a més a més les plantes que tenien bloquejada aquesta activitat tenien fruits que canviaven de color naturalment, però que encara que es mantien en la planta per períodes de setmanes no es passaven de madurs ni es mustiaven (marcién). Un avantatge de la tecnologia genètica és que fa possible regenerar un ventall de transformacions on la síntesi d'etilè és inhibida en diferent extensió. A més, utilitzant promotors específics d'òrgans que estiguen regulats durant el

desenvolupament de la planta, és possible inhibir la producció d'etilè i els seus efectes, en parts i moments específics de la planta.

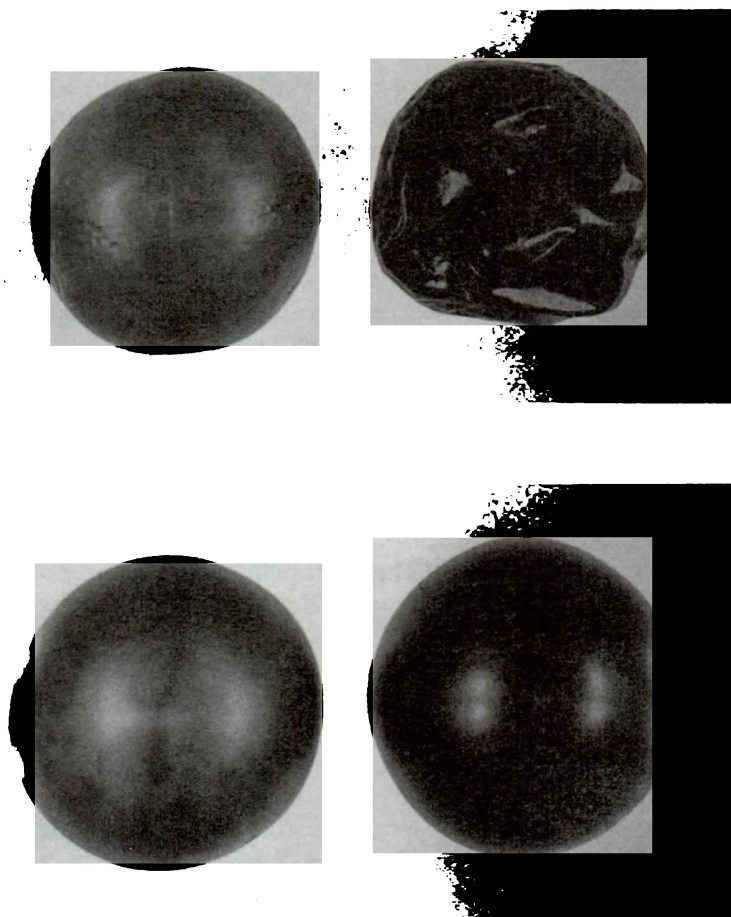


FIGURA 2. Obtenció de tomates transgènics amb millors propietats. Una manera d'obtenir plantes i fruits amb noves propietats és bloquejar la síntesi d'alguns dels productes gènics que són activats durant el procés de maduració. En aquest cas el gen E8 de funció desconeguda va ser introduït en plantes de tomata transgènica amb orientació contrària a la que produeix el producte gènec funcional. Com a conseqüència les tomates no tenen la proteïna corresponent, E8, i mostren una alteració en la maduració. A l'esquerra la tomata normal; a la dreta la tomata transgènica amb el gen E8 bloquejat, de la mateixa edat i fons genètic, on es mostra el retard en la maduració.



Com a exemple de modificació del sabor mencionarem el de la producció de proteïnes dolces en plantes transgèniques. La monel·lina i la taumatina són dues proteïnes dolces ben caracteritzades que es troben en les plantes africanes *Dioscoreophyllum cumminsii* (Diels) i *Thaumatococcus danielli* (Benth). Totes dues donen un sabor dolç que és aproximadament 100.000 vegades més fort que el sucre (en una base molar). Lola Peñarrubia i altres al laboratori de Bob Fischer a la Universitat de Califòrnia a Berkeley, col·locaren el gen que codifica la informació per a les dues cadenes polipeptídiques de la monel·lina sota les regions reguladores dels promotors constitutius i específics dels fruits en maduració i els varen transferir a la tomata i a l'encisam. L'expressió d'aquests gens en les plantes transgèniques resultà en l'acumulació de la proteïna dolça monel·lina en els fruits i les fulles respectivament. Aquesta és una estratègia alternativa per a incrementar el gust i la qualitat dels fruits i vegetals.

## 5.10. ALTRES APLICACIONS PRESENTS I FUTURES

L'agricultura moderna depèn en gran mesura d'un nombre relativament xicotet d'espècies que han estat seleccionades per respondre bé a les pràctiques mecanitzades a gran escala. Aquests cultius són utilitzats primàriament per produir farina, sucre, oli, proteïnes, fibra i menjar d'animals.

Hi ha, d'altra banda, una creixent demanda d'una sèrie de compostos, moltes vegades en quantitats molt petites, que normalment s'obtenen de plantes difícils de cultivar i que sols es troben als països del Tercer Món. Exemples:

### a) Producció d'olis industrials

Una qüestió important per a la producció a gran escala d'olis per a una utilització industrial és que les plantes que les produeixen no són fàcilment domesticables. L'enginyeria genètica es presenta com una alternativa, ja que hauria de ser possible, després d'identificar el gens dels enzims responsables de les modificacions específiques dels àcids grassos, introduir-los en les espècies fàcilment cultivables i així modificar el component lipídic emmagatzemat d'aquesta espècie. Per exemple, no hi ha cap cultiu que proporcione àcids grassos de cadena curta com el làuric, que són

utilitzats en grans quantitats com a detergents. Aquests compostos s'obtenen fonamentalment del coco i la palma, i són collits a mà. Un dels objectius d'algunes empreses és introduir el tret «làuric» en un cultiu de zona temperada, i incorporar-hi els gens d'una planta del gènere *Cuphea*, que sí acumula àcids grassos de cadena curta.

b) Producció de metabòlits secundaris

Ha estat estimat que les plantes sintetitzen més de 100.000 metabòlits secundaris, dels quals almenys 15.000 han estat caracteritzats. Sols el 1980 els americans gastaren 8 bilions de \$ en medicaments derivats de plantes superiors. Les plantes contenen per exemple piretrines, rotenoides i alcaloides, que són utilitzats com a precursors en la fabricació de pesticides. La demanda mundial de flors de *Pyrethrum* és de 25.000 Tm a l'any i hom calcula que uns 150 milions de flors són collits diàriament a Kenya, Tanzània i Equador. Hauria de ser possible produir alguns d'aquests compostos, primer clonant els gens rellevants per a la biosíntesi del compost i després introduint-los en les espècies escaients. En la petúnia, per exemple, ha estat possible modificar el color de les flors simplement bloquejant un gen de la ruta de la biosíntesi dels compostos acolorits.

En conclusió vivim un moment molt important quant a l'enginyeria genètica, ja que ara és un instrument poderós —que està començant a donar els primers fruits— per a incorporar qualsevol gen de qualsevol organisme que hom pugua pensar que suposa una millora de la planta cultivada.

Però com hom pot desprendre sobretot dels dos apartats anteriors hi ha fortes implicacions ètiques i de dret sobre el germoplasma que no estan en absolut clares.

És ètic patentar un ésser viu modificat per tècniques d'enginyeria genètica? Com podrien si no les empreses salvaguardar les inversions fetes? Atès que la major part de germoplasma es troba als països del Tercer Món, mentre que la tecnologia que permet la seua utilització biotecnològica està en mans de multinacionals i potències industrials, quin dret tenen aquells països sobre les plantes modificades o sobre els gens originals? Una vegada es faci innecessària la planta original del país del Tercer Món, perquè el gen que produïa la substància d'interès ara es pot obtenir per transformació en una planta que creix bé en un clima temperat, què passarà amb les economies d'aquells països?

## 5.11. REPERCUSSIONS I IMPACTE SOCIAL

---

La denúncia dels perills de l'ús del DNA recombinat i la consegüent preocupació pública naixeren en la conferència d'Asilomar (1975, EUA) i posteriorment els clamors creixeren ràpidament durant els anys 80. En països com Alemanya la tecnologia gènica ha trobat una forta resistència en organitzacions i fins i tot en partits polítics com Die Grünen (Els Verds).

Amb l'excepció de França, Itàlia i l'Estat espanyol, tota la resta d'estats europeus tenen una o més organitzacions que s'oposen activament a algunes de les aplicacions de la biotecnologia en general i de l'enginyeria genètica de plantes en particular.

Aquestes organitzacions tenen, segons afirmen, com a objectiu principal «guiar la biotecnologia en direccions que siguin sostenibles des del punt de vista mediambiental, siguin responsables socialment i que salvaguarden l'interès públic» (Genetics Forum, Gran Bretanya). Afirmen algunes d'aquestes organitzacions que atesa la sobreproducció d'aliments a les CE i la demanda creixent de protecció mediambiental, no sols necessitem plantes que produeixen un 3 % més, ja que això requereix un 20 % més de fertilitzants i herbicides (P. Henricksen, Greenpeace, Dinamarca). Moltes d'aquestes organitzacions, com NOAH, s'oposen al fet que hom pugui patentar animals i plantes en general i que la transferència i les patents de gens al Tercer Món no s'esdevinga sense compensacions econòmiques. En tot cas, plantegen la necessitat d'establir si patentar potència o no la innovació tecnològica.

Per aconseguir aquests objectius, aquestes organitzacions segueixen diferents estratègies com el retard o el filibusterisme (*filibustering*), amb les quals han aconseguit diversos èxits. Un altra estratègia utilitzada es la circulació de campanyes d'informació/mal·informació, com quan el microbiòleg Jakob Segal afirmà que el virus VIH va ser construït conscientment a un laboratori de la CIA i alliberat accidentalment al medi ambient.

De tant en tant, grups com el Vurige Virus (Virus Ardent) usen mètodes dràstics per expressar la seua repulsa per l'enginyeria genètica de plantes, com quan l'agost de 1992 destruïren un camp de proves on hi havia dacs modificada per enginyeria genètica, que pertanyia a l'empresa VanDerHave (Rotterdam). Accions directes com aquestes són minoritàries entre les organitzacions europees i poden ser fins i tot contraproduents: així quan el grup autoanome-

nat The Very Angry Potatoes va destruir les plantacions experimentals de creilles a Holanda, farà 2 anys, el que es va aconseguir fou que la indústria tinguera arguments per a no donar a conèixer la localització dels camps on s'assajaven les plantes modificades.

Com siga els aires en molts dels activistes d'aquestes organitzacions semblen estar canviant i molts dels que inicialment denunciaven tota la tecnologia gènica com un perill incontrolable, ara semblen trobar que substàncies com la insulina recombinant i mètodes de diagnosi fonamentats en el DNA recombinant són més o menys acceptables. Ara els activistes, en comptes d'enfrontar-se a la tecnologia de gens globalment, es concentren en assumptes més específics com el Projecte del Genoma Humà, l'etiquetatge dels aliments, etc. NOAH per exemple es qüestiona la necessitat de manipular genèticament els aliments alhora que vol que siga obligatori l'etiquetatge de tot material alterat mitjançant tècniques d'enginyeria genètica. Recentment als EUA s'ha aprovat que no és obligatori posar a l'etiqueta dels productes alimentaris si aquests han estat alterats genèticament.

Finalment sols comentar el possible impacte per als països del Tercer Món. Resulta interessant que regions com l'Amèrica del Nord i Austràlia són totalment dependents de fonts externes quant a recursos genètics per a la major part dels cultius agrícoles. Segons Klopenburg i Klienman, les regions de l'Amèrica Llatina i Àsia del centre-oest donen compte del 65 % dels recursos genètics mundials dels cultius més importants. L'Amèrica Llatina ha donat al món la dacsa, la creïlla i la creïlla dolça, mentre que Àsia del centre-oest ha afegit el blat i l'ordi. L'Àfrica contribueix amb el 4 %, mentre que la Mediterrània i les regions eurosiberianes afegeixen 1,4 i 2,9 % respectivament. Les regions xinesa i japonesa contribueixen amb el 12,9 %, la Indo-xina, 7,5 %. Les regions més pobres del món com a grup donen compte del 95,7 % dels recursos genètics mundials. Aquesta distribució desigual dels recursos genètics i de la producció global d'aliments ha conduït a un ampli debat sobre el control dels recursos genètics. Precisament els països que podríem anomenar «pobres genèticament» són els que dominen la producció mundial d'aliments i l'èxit de la producció agrícola depèn molt de la capacitat científica i tecnològica per a incrementar la producció amb la utilització dels recursos genètics a l'abast. No és d'estranyar que malgrat ser genèticament pobres, els països industrialitzats dominen el món de la productivitat agrícola. Per tant el debat sobre els

recursos genètics té sentit tan sols en el context de polítiques d'estratègies científiques i de desenvolupament més àmplies.

El president dels EUA Thomas Jefferson va dir una vegada que el servei més gran que un home pot donar a un país és afegir una planta útil per a cultivar-la. Aquesta frase subratlla la importància dels recursos genètics en l'evolució econòmica i cultural, si bé la història econòmica sovint fa molt d'èmfasi en el desenvolupament tecnològic i ignora el paper del material genètic en el canvi econòmic. L'enginyeria genètica de plantes amalgama els recursos genètics i la tecnologia i, si bé posa importants qüestions sobre la taula, ens deixa entreveure un futur excitant per a l'agricultura i la indústria derivada dels productes agrícoles.

TAULA I

Plantes transformables per tècniques d'enginyeria genètica

*Cultius d'interès que són susceptibles de transformació genètica*

<i>cultius bàsics</i>		<i>oleaginoses i d'altres</i>	<i>ornamentals</i>	<i>lleyosos</i>
<b>tomata</b> <i>Lycopersicon esculentum</i>	<b>coliflor</b> <i>Brassica oleracea</i>	<b>gira-sol</b> <i>Helianthus annuus</i>	<b>petúnia</b> <i>Petunia hybrida</i>	<b>pomera</b> <i>Pyrus malus</i>
<b>creïlla</b> <i>Solanum tuberosum</i>	<b>col</b> <i>Brassica oleracea</i>	<b>colza</b> <i>Brassica napus</i>	<b>rosa</b> <i>Rosa sp.</i>	<b>raïm</b> <i>Vitis vinifera</i>
<b>batata</b> <i>Ipomoea batatas</i>	<b>rave</b> <i>Raphanus sativus</i>	<b>canyella</b> <i>Cinnamomum zeylandicum</i>	<b>crisantem</b> <i>Chrysanthemum sp.</i>	<b>xop</b> <i>Populus sp.</i>
<b>soja</b> <i>Glycine max</i>	<b>api</b> <i>Apium graveolens</i>	<b>lli</b> <i>Linum usitatissimum</i>	<b>clavell</b> <i>Dianthus sp.</i>	<b>nouer</b> <i>Juglans regia</i>
<b>dacsa</b> <i>Zea mays</i>	<b>remolatxa</b> <i>Beta vulgaris var. rapa</i>	<b>cotó</b> <i>Gossypium sp.</i>	<b>meravella</b> <i>Ipomoea sp.</i>	<b>om</b> <i>Ulmus minor</i>
<b>arròs</b> <i>Oryza sativa</i>	<b>cogombre</b> <i>Cucumis sativus</i>			<b>perera</b> <i>Pyrus communis</i>
<b>sègol</b> <i>Secale cereale</i>	<b>meló</b> <i>Cucumis melo</i>			<b>papaia</b> <i>Carica papaya</i>
<b>blat</b> <i>Triticum sp.</i>	<b>maduixa</b> <i>Fragaria vesca</i>			<b>kiwi</b> <i>Actinidia chinensis</i>
<b>ensisam</b> <i>Lactuca sativa</i>	<b>nabiu</b> <i>Vaccinium sp.</i>			
<b>pèsol</b> <i>Pisum sativum</i> <i>ssp. hortense</i>	<b>albergina</b> <i>Solanum melongena</i>			
<b>safanòria</b> <i>Daucus carota</i> , <i>ssp. sativus</i>	<b>espàrrec</b> <i>Asparagus officinalis</i>			

---

## 6. FRONTERES DE L'ECOLOGIA COMPARADA DE LES PLANTES

---

Àngel Romo\*

Entendre el funcionament dels grups d'éssers vius, i entre ells el de les comunitats vegetals, ha estat un dels objectius de l'ecologia. Això s'ha intentat abordar de diferents maneres al llarg del temps.

Actualment ens trobem amb ben poca informació sobre els aspectes funcionals de les comunitats vegetals i paral·lelament els canvis en l'ús del territori dels darrers anys fan imprescindible tenir un coneixement detallat del seu funcionalisme.

### 6.1. L'HOLISME

---

Una primera aproximació ha estat correlacionar determinats factors ambientals amb la presència o absència de determinades espècies. Aquest plantejament té la dificultat que és molt difícil destriar on un determinat factor acaba la seva influència i on comença la d'un altre. En molts casos, alguns d'aquests factors fan gradients continus, difícils de mesurar, i presenten valors variables al llarg de l'any, que són força aleatoris d'un any a l'altre.

### 6.2. EL REDUCCIONISME

---

Davant la complexitat d'abordar l'estudi causal de la distribució de les comunitats es va fer un altre plantejament. Si era difícil de

---

\* Institut Botànic. Via Augusta, 103. 08006 Barcelona.

mesurar i controlar tots els factors que hi intervinguen, valia la pena centrar-se en alguns factors i en algunes comunitats significatives. Amb aquesta idea es varen dur a terme estudis exhaustius en determinades zones: es va seleccionar una mostra o model dels grans tipus de comunitats, i es van fer els estudis de detall corresponents. Els resultats d'aquests tipus d'estudis són excel·lents perquè aboquen una gran quantitat de dades que permeten entendre més bé el funcionament de les diferents comunitats vegetals. S'han dut a terme estudis exhaustius d'àrees molt reduïdes. Però la natura no és cap combinació d'espècies o comunitats definida, ans al contrari es pot dir que les combinacions d'espècies i el nombre de comunitats són força elevats. Una altra limitació d'aquest sistema és el consum de temps i la necessitat de disposar de sofisticats aparells i mitjans a l'abast únicament de grans equips de recerca, però lluny de les possibilitats dels molts investigadors.

### 6.3. L'AUTOECOLOGIA

---

Paral·lelament va sorgir el plantejament de realitzar estudis exhaustius d'espècies individualment. Conèixer detalladament les característiques ecològiques d'una planta, representa un pas endavant important. Una mostra d'aquesta línia de treball la tenim a la British Ecological Flora publicada al *Journal of Ecology* de la BES. Aquesta aproximació i tipus d'estudi és molt útil, però té en contra la lentitud i la laboriositat en l'obtenció de dades.

### 6.4. ELS LÍMITS D'AQUESTES METODOLOGIES

---

Tots aquests plantejaments es basen en l'obtenció de dades que permetin entendre més bé el funcionalisme de la comunitat vegetal. En totes elles hi ha la idea d'acostar-se al funcionament de les espècies i les comunitats vegetals. Però molts cops això es fa acumulant dades descriptives, no sempre fàcils d'interpretar, que corresponen a episodis puntuals, però que no preveuen l'evolució i el funcionalisme al llarg d'un període significatiu de temps.



## 6.5. LES HIPÒTESIS DE TREBALL

---

Malgrat que les dades són bàsiques per a qualsevol tipus d'estudi, molts cops aquestes dades són de difícil lectura per diferents motius. Molts cops es veuen estudis que aporten moltíssimes dades i darrere seu no hi ha cap objectiu a verificar. Hauria de canviar-se la idea que moltes dades arriben a omplir la manca de plantejaments teòrics. Això és especialment greu en el cas dels plantejaments descriptius de caràcter holístic, on les dades són una mera descripció sense cap altra lectura.

## 6.6. L'ECOLOGIA COMPARADA

---

Els plantejaments teòrics de l'ecologia comparada són ben simples. Defuig d'entrada estudiar totes les interrelacions entre plantes i medi ambient, i es planteja un estudi comparatiu de les diferents característiques funcionals de les plantes. Alhora fa una quantificació d'aquestes característiques, que permeten al seu torn realitzar una lectura funcional d'espècies i de comunitats vegetals.

La idea bàsica és que tota la morfologia de la planta té una clara lectura d'aplicació funcional. Tant la morfologia dels diferents òrgans com els tipus de cicles vitals, fenologia, estratègies de la floració, estratègies de disseminació, temps de maduració dels fruits, etc. En aquest camp s'ha de revalorar tota una sèrie de característiques de baix o nul valor per a diferenciar les espècies, molt poc apreciades pels taxonomistes, i que tenen un gran interès per a la pervivència de les plantes.

Cal replantejar-se la realització de les descripcions de les espècies des del punt de vista funcional. Per a dur a terme aquest objectiu és necessari abordar aquest estudi a partir de les dades morfològiques i fenomenològiques que tenen una lectura funcional clara i que són senzilles de prendre. D'aquest tipus són els atributs funcionals més freqüentment emprats (Romo, 1993).

Paral·lelament és recomanable deixar un altre bloc de característiques morfològiques que roman fosc i que no té una lectura funcional coneguda.

L'avantatge de l'ecologia comparada, davant d'altres metodologies és que permet obtenir un gran volum de dades funcionals en

un període de temps curt i amb pocs mitjans. Alhora també permet avaluar i predir l'evolució i la dinàmica de les comunitats vegetals. Amb aquesta informació es pot conèixer el funcionament de les comunitats vegetals.

L'ecologia comparada de les plantes té per objectiu descriure les diferents espècies vegetals i les comunitats vegetals de les quals formen part, des del punt de vista funcional. Per això s'estudien els atributs de les espècies, per acostar-se al seu funcionament.

#### 6.6.1. *Quins atributs cal estudiar?*

El punt de partida bàsic és que tots els atributs tenen un caràcter funcional i adaptable clar, malgrat que puguin existir caràcters emmascarats que no es manifestin de manera clara. S'han de buscar caràcters amb un significat ecològic clar i classificar-los des d'aquest punt de vista de les adaptacions funcionals. Es poden estudiar tots els atributs, malgrat que d'alguns actualment desconeixem el seu significat funcional.

#### 6.6.2. *L'aplicació de l'ecologia comparada*

Un dels primers resultats de l'ecologia comparada és la transformació de les llistes descriptives en dades funcionals. Aquestes tenen una gran transcendència per la seva aplicació a la gestió i la conservació. Una representació global la donen les estratègies bàsiques de les plantes i llur representació esquemàtica mitjançant un triangle. Pot tenir un interès més gran fer servir les presències que basar-se en l'índex de cobertura, ja que aquest últim emmascararia la presència d'espècies bioindicadores amb menor biomassa. Per exemple l'*Erophila verna* indica sòls nus i la seva biomassa és molt baixa, i en un triangle de cobertura no hi seria present, al contrari que en un triangle de presències.

#### 6.6.3. *Les àrees de distribució*

Aquest no és cap atribut funcional. La distribució de les espè-

cies dona idea de les seves exigències climàtiques. La topografia és un factor que modifica les grans àrees, en aquest aspecte les muntanyes fan de barrera o actuen com a illes que modifiquen les àrees generals de les diferents espècies.

#### 6.6.4. *La fenologia*

La fenologia ens dona la pauta de l'estratègia de les plantes, especialment en els apartats del període de creixement. Malgrat que l'ideal és fer seguiments periòdics, es pot reduir en alguns casos el cicle de la planta.

#### 6.6.5. *Les plantes anuals*

La floració precoç és una característica de les plantes oportunistes o ruderals, fortament limitades en el temps per a capturar recursos, i que davant les limitacions d'estrès hídric floreixen aviat. En canvi aquelles que poden capturar recursos durant un període més llarg de temps presenten una floració més tardana. No són autèntiques ruderals, ans al contrari ruderals que toleren un cert estrès.

### 6.7. LES ESTRATÈGIES BÀSIQUES DE LES PLANTES I EL SEU SIGNIFICAT

---

L'ecologia comparada ha permès obtenir suficients dades per a modelitzar els grans tipus funcionals de plantes. La base teòrica d'aquest plantejament va ésser desenvolupada per Grime (1986) i adaptada per Romo (1993) i per Hodgson *et al.* (1983) a la flora mediterrània.

No totes les espècies d'un determinat hàbitat presenten una estratègia similar. Els atributs funcionals i les estratègies fenològiques ens donen les pautes de les estratègies bàsiques de les diferents espècies que en formen part. No totes les plantes responen de manera similar al mateix factor d'estrès. Un primer concepte que cal tenir clar és que l'estratègia ve donada per l'estructura de la planta i no per l'hàbitat.

## Fronteres de la ciència

Les plantes ruderals o oportunistes (R) presenten les característiques següents:

- Tenen un creixement ràpid, bàsicament a la primavera.
- Floreixen molt aviat.
- Estan associades amb una alta disponibilitat d'aigua i de nutrients de manera molt puntual, en un període curt de l'any.
- Mantenen, generalment, un banc permanent de grans al sòl.

Les plantes tolerants a l'estrès i ruderals (SR):

- Tenen un creixement més lent.
- Són d'ambients improductius i generalment associats amb plantes estacionals.
- Estan adaptades a les modificacions estacionals.
- Es desenvolupen en sòls deficients en nutrients.

Les plantes competidores i ruderals (CR):

- Presenten la floració retardada.
- Tenen l'oportunitat de desenvolupar-se i créixer durant un període més llarg abans de florir.
- Estan adaptades per sobreviure a la destrucció de biomassa per perturbacions.
- La fragmentació afavoreix els nous individus.
- Constitueixen un grup heterogeni.

Les plantes competidores o benestants (C):

- Les restriccions climàtiques o edàfiques no són bones per a les espècies amb característiques de competidores.
- Les condicions són favorables per a les competidores si es disposa d'aigua i nutrients en quantitat. Aquestes condicions són difícils de trobar a la regió mediterrània. Es troben preferentment en hàbitats localitzats.
- Les competidores tenen una ràpida renovació de fulles.

Les plantes tolerants a l'estrès i competidores (SC):

- A la conca mediterrània són plantes arbustives.
- Han de tolerar el dèficit hídric.
- Disposen d'aigua i de nutrients sense límits durant un període important de l'any.

Les plantes tolerats a l'estrès o sofertes (S):

- Són molt semblants al llarg de l'any.
- Presenten un creixement lent.
- La durada de les fulles és llarga.
- Presenten una arrel principal, que explora els sòls profunds.
- Les fulles tenen més durada, i és més tolerant a l'estrès.

Les plantes competidores-tolerants a l'estrès-ruderals (CSR):

- Les espècies amb aquesta estratègia constitueixen un autèntic calaix de sastre.
- Són perennes, no són plantes anuals de caràcter ruderal o oportunista.
- Poden ser altes, però sense adquirir un gran volum.
- Creixen tot constituint masses i agregats densos.
- Tenen generalment la densitat baixa.
- Si la densitat és alta l'arrelament lateral és baix.

## 6.8. LES ESTRATÈGIES DE REPRODUCCIÓ

El sistema de regeneració de les plantes pot no tenir res a veure amb l'estratègia bàsica de la planta adulta.

La reproducció té per finalitat la perduració de la població en una determinada estació o localitat amb el menor cost possible, i no l'optimització per part de la planta dels recursos disponibles.

## 6.9. LES FLORS

És interessant veure com fan la reproducció plantes de diferents estratègies i explicar les possibles disfuncions.

Florir constitueix per a les plantes un gran esforç, ja que han de crear a partir dels òrgans de reserva una sèrie d'estructures noves i de baixa eficàcia fotosintètica. El període entre germinació i floració ens dóna la clau de l'eficàcia de la planta per a capturar recursos.

El volum de l'aparell reproductor en relació amb el total de la planta també ens dóna idea de les expectatives de colonització o d'invasió de l'espècie.

No sembla que hi hagi relació entre el tipus de flor i l'estratègia, ni entre el tipus de pol·linitzador i l'estratègia.

## 6.10. LES GRANES

---

No hi ha relació entre la mida de les granes i l'estratègia.

Moltes plantes ruderals formen bancs permanents de granes. Els bancs permanents es caracteritzen per la presència de granes petites i generalment de forma esfèrica. La mida petita i la forma generalment esfèrica afavoreix que es puguin introduir per les petites esquerdes del sòl o que rodolin amb facilitat. Aquestes granes generalment no necessiten mecanismes de dispersió, ja que tendeixen a perpetuar-se i a romandre al llarg del temps a les localitats on són.

Les granes de poc pes i amb una variancia petita en les mides d'amplada, llargada i gruix són les que formen part del banc permanent de granes. Moltes granes i molt petites ens indiquen que es perpetuen en un banc de granes i que la possibilitat de germinació és aleatòria. Generalment no ofereixen recompensa a l'agent disseminador.

Des d'un punt de vista funcional tenen gran importància dues característiques, una és la forma de les granes i el seu pes, factors que condicionen clarament la disseminació. L'altra és la presència dels apèndixs que afavoreixen la dispersió.

## 6.11. LES CARACTERÍSTIQUES DELS FRUITS

---

Des d'un punt de vista funcional els fruits es poden classificar en sis grans grups.

1. Fruits suculents: drupes i baies són disseminades per la ingestió dels animals.
2. Grana o núcula envoltada en part o totalment per una estructura carnosa.
3. Disseminuls o granes que es dispersen per adhesió: granes viscoses; ganxos, pèls i altres mecanismes d'adhesió.
4. Fruits i granes amb estructures perquè les dissemini el vent: ales; plomalls, pèls o papus; inflorescències mòbils.
5. Petites granes situades dins de càpsules o fruits únics, com els aquenís, amb estructures per a una dispersió mínima o sense estructures.
6. Espores: pròpies de les plantes criptògames vasculars. Fàcilment disseminades a gran distància.

## 6.12. CLAU DE LES ESTRATÈGIES BÀSIQUES DE LES PLANTES MEDITERRÀNIES

---

Grime (1986) va enllestir una clau que permet acostar-se a les estratègies bàsiques de les plantes. Aquesta clau és pensada i adaptada per a les plantes herbàcies de les rodalies de Sheffield, i el seu ús fora d'aquest àmbit geogràfic no és gaire fiable.

Aquest fet va motivar la redacció d'una nova clau que s'acostés a la realitat de les plantes mediterrànies. Calia adaptar la clau a les estratègies bàsiques de la regió mediterrània.

En aquesta regió les plantes arbustives poden arribar a cobrir importants extensions. Totes elles són bàsicament tolerants a l'estrès però alguns caràcters i atributs funcionals mereixen ésser estudiats detalladament.

### 6.12.1. *L'alçària de la planta*

És una clara adaptació per a poder aprofitar la llum i fer ombra a altres espècies. D'una banda, les plantes llenyoses han creat unes estructures més o menys costoses, però que tenen l'avantatge d'ésser més eficaces per a capturar la llum. Aquest seria el mètode ideal si no hi hagués una destrucció de la vegetació i una limitació de nutrients al sòl.

Les plantes llenyoses generalment disposen totes les seves fulles en plans diferents. Això és marcadament així en totes les espècies perennifòlies, on es pot observar una clara relació entre els diferents angles i el temps de durada de les fulles. A les caducifòlies trobem quelcom semblant, excepte algunes espècies com el *Fagus* que tendeixen a fer un filtre continu de llum.

Les plantes herbàcies de llocs oberts, que viuen en ambients d'alt estrès com les roques o que són periòdicament modificats (camps de conreu), tendeixen a ocupar el màxim d'espai per poder capturar el màxim de llum i impedir que s'instal·lin altres plantes.

L'alçària que assoleixen algunes d'aquestes plantes és un clar indicador de competència per a atreure amb més facilitat els insectes i també per a afavorir la dispersió de les granes, especialment en les plantes disseminades pel vent (anemòfiles), a aquest grup pertanyen nombroses plantes amb l'estratègia CR, com és el cas de nombroses espècies del gènere *Verbascum*.

### 6.12.2. *El diàmetre*

El diàmetre dóna idea de la competitivitat de la planta o de la seva habilitat per a sobreviure en condicions difícils.

En moltes plantes ruderals l'increment del diàmetre serveix per a afavorir la disseminació de les granes, especialment quan es tracta de granes de disseminació inespecífica; aquest és el cas de moltes anuals, com ara l'*Aspergula arvensis*.

### 6.12.3. *La cobertura*

La densitat ens dóna idea de la possibilitat de capturar llum i de fer competència a altres espècies.

Les plantes competidores presenten valors alts de cobertura: a l'altre extrem es trobarien les plantes ruderals on els cicles de vida curts no afavoreixen les estructures que originen la cobertura per a capturar la llum. La cobertura no és una característica constant, oscil·la d'una època a l'altra de l'any.

### 6.12.4. *L'arrelament lateral*

L'arrelament lateral permet colonitzar llocs oberts, és a dir, superfícies nues, amb l'avantatge de no haver de recórrer a la formació de flors i granes. A la nostra regió aquest tipus d'arrelament es limita a les plantes herbàcies i a les lianes.

Els estolons són una estratègia molt explotada per totes les plantes competidores, ja que els permet colonitzar nous ambients amb un alt grau d'eficàcia.

### 6.12.5. *La longevitat de la planta*

Les plantes ruderals presenten un cicle curt, que sovint oscil·la entre tres i deu mesos.

Les tolerants a l'estrès presenten una vida llarga, però no tant com les que són tolerants a l'estrès i competidores.

Les competidores presenten una vida llarga però no s'han adaptat a l'estrès com ho han fet les tolerants a l'estrès i competidores.



De vegades passen l'època desfavorable en forma de rizoma sota terra, aquests rizomes poden tenir una vida llarga però no tant com les tolerants a l'estrès.

#### 6.12.6. *La durada de les fulles*

Les fulles són els òrgans fotosintètics de les plantes. La seva durada és cabdal per a conèixer el funcionalisme de les diferents espècies. Les espècies més tolerants a l'estrès presenten fulles més temps funcionalment actives. La correlació és molt gran, quan més temps romanen les fulles, més tolerants a l'estrès és la planta.

### 6.13. CLAU DE LES PLANTES COMPETIDORES

---

- |    |  |      |
|----|--|------|
| 1. | Fulles que neixen totes alhora i de vida llarga; fullaraca de durada llarga.   | C/SC |
| 2. | Fulles que generalment es produeixen al llarg de tota l'estació de creixement: fullaraca de descomposició ràpida.  | 2    |
| 2. | Espècies que creixen en llocs sotmesos a agressions de tipus mecànic (erosió del sòl, efectes del llaurat) o en el cas dels helòfits i hidròfits a la sequera. | CR   |
| 2. | Sense les característiques abans descrites.  | 3    |
| 3. | Port d'alçària superior a 300 mm, planta capaç de formar agregats clonals de més de 500 mm.  | C    |
| 3. | Port generalment inferior a 300 mm, agregats de menys de 500 mm.   | CSR  |

### 6.14. CLAU DE LES PLANTES RUDERALS

---

- |    |   |   |
|----|---|---|
| 1. | Fulles produïdes en una brotada pobre i poc resistents; brotada seguida de la floració.           | R |
| 1. | Fulles generalment produïdes al llarg de tota l'estació de creixement; fullaraca de durada curta. | 2 |

## Fronteres de la ciència

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 2. | Espècies que creixen en llocs sotmesos a agressions de tipus mecànic (erosió del sòl, efectes del llaurat) o en el cas dels helòfits i hidròfits a la sequera. | CR  |
| 2. | Sense les característiques abans descrites.  | 3   |
| 3. | Port d'alçària superior a 300 mm, planta capaç de formar agregats clonals de més de 500 mm.  | C   |
| 3. | Port generalment inferior a 300 (500) mm, agregats inferiors a 500 mm.   | CSR |

### 6.15. CLAU DE LES PLANTES TOLERANTS A L'ESTRÈS

---

- |    |   |      |
|----|---|------|
| 1. | Fulles produïdes en una única brotada i llargament persistents; fullaraca molt persistent.  | C/SC |
| 1. | Fulles generalment produïdes al llarg de tota l'estació de creixement; fullaraca de durada curta.   | 2    |
| 2. | Espècies que creixen en llocs freqüentment sotmesos a agressions de tipus mecànic (erosió del sòl, efectes del llaurat) o en el cas dels helòfits i hidròfits a la sequera. | SC   |
| 2. | Sense les característiques abans descrites.   | 3    |
| 3. | Port d'alçària superior a 300 mm, planta capaç de formar agregats clonals majors de 500 mm.   | CSR  |
| 3. | Port generalment inferior a 300 (500) mm, agregats menors de 500 mm.  | S    |

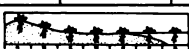
### 6.16. LA INTERPRETACIÓ DELS ATRIBUTS FUNCIONALS DE LES PLANTES

---

Entre els atributs funcionals més fàcils de reconèixer destaquen els referits a la taula I. Es basen en els proposats per Grime *et al.* (1990) però especialment adaptats a les singularitats de la flora mediterrània.

# Fronteres de l'ecologia comparada de les plantes

## TAULA I Protocol per a l'estudi de l'ecologia de les plantes

Espècie	Data	Altitud	Autor																				
Localitat																							
Hàbitat																							
Tipus de gestió																							
Aliança fitosociològica																							
Pendent	0-20			21-40			41-60			61-80			81-100			No valorable							
Orientació	N	NE	E	SE	S	SW	W	NW	No valorable														
Despullament del sòl	<5			5-20			21-40			41-60			61-80			81-100			No valorable				
% Cobertura de fullaraca				% Cobertura dels briòfits				% Roca descoberta															
pH	3-4			4-5			5-6			6-7			7-8			8-9							
Classe hidrològica							A	B	C	D	E	F	G										
Fenologia	Primavera				Estiu				Tardor				Hivern				Σ						
Temps de floració																							
Temps de maduració dels fruits																							
Estat vegetatiu																							
Forma de vida	Ph	Ch	Hm	G	Th	Hel	Hyd	Am	Si Am segona FV														
Cicle vital	Policàrpic perenne			Bianual			Anual d'hivern			Anual de primavera													
Fenologia foliar	Sempre verd		Parcialment verd		Caduc a l'hivern		Caduc a l'estiu		Estacional estival		Estacional vernal												
Estructura	Tija amb fulles		Semirosetes		Roseta		Tija sense fulles		Sota l'aigua		Flotants				Varis								
Alçària de la planta	<10 cm	10-25 cm	26-50 cm	51-100 cm	1-2 m	2-5 m	5-10 m	> 10 m	No valorable														
Tipus d'arrelament	Teròfits		p < 100 mm		101-250 mm		251-1000 mm		> 1000 mm		Varis												
Freqüència d'arrelament	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100													
Estratègia bàsica	C		S		R		SC		CR		SR		CSR										
Estratègia regenerativa	Vegetativa V				Granes estacionals S				Banc permanent de granes B				Nombrosos dispèrsuls disseminats pel vent W										
Tipus de fruit	Llegum		Fol·licle		Loment		Càpsula		Sílicula		Síliqua		Cremocarp										
	Cariòpsis		Cípsela		Sàmara		Drupa		Altres														
Disseminació de granes	Hidrocoria		Anemocòria		Exozoocòria		Endozoocòria		Piricòria		Autocòria		Altres										
Forma del dispèrsul i/o germímul	Fruit		Grana		Espora		Fruit/Grana		Bulb		Altres												
Forma de les granes, longitud/amplada	<1,5		1,5-2,5		>2,5		Granes generalment absents																
Pes del dispèrsul	<0,20 mg	0,21-0,50 mg	0,51-1 mg	1,01-2 mg	2,01-10 mg	>10 mg	Altres																
Estatus present	+				-				?														
Nombre d'espècies dins 1 m <sup>2</sup>	<10		10-14		15-18		19-22		>22														

Espècies amb les quals conviu:

## 6.17. ELS ESTUDIS FUNCIONALS DE LES COMUNITATS VEGETALS

---

Els estudis funcionals de les comunitats vegetals es pot dir que són pràcticament a les beceroles. Fins als nostres dies no ha estat possible fer una interpretació funcional del gran volum de dades descriptives que existeixen al llarg de la pràctica totalitat d'Europa. Aquesta manca d'interpretació ha estat motivada per la dificultat d'equiparar escales de treball. Malgrat això existeixen alguns treballs en curs per adaptar les escales i fer-ne una lectura funcional de les comunitats.

## 6.18. LES CONTRIBUCIONS DE L'ECOLOGIA COMPARADA A LA TEORIA ECOLÒGICA

---

Les estratègies bàsiques de les plantes s'han extrapolat a l'estudi d'ocells i de lepidòpters. En tots els ecosistemes i comunitats estudiades s'observa una sèrie de pautes o estratègies que es van repetint al llarg de les comunitats representades. Als hàbitats sotmesos a forts estressos i a destruccions de biomassa dominen plantes oportunistes o ruderals. Aquestes es caracteritzen perquè tenen un cicle ràpid i molt curt. Moltes d'elles presenten un banc permanent de granes al sòl. Les comunitats dominades per les pertorbacions impliquen una gran diversitat d'espècies per unitat de superfície. Les comunitats menys madures i pioneres són les que presenten una diversitat d'espècies major.

Alhora aquestes plantes pioneres i oportunistes són les que elaboren un nombre més gran de propàguls i molts cops presenten un banc permanent de granes. Les plantes perennes més ben preparades per a capturar recursos si disminueix la pertorbació, desplacen les ruderals. Tenen un potencial de creixement més gran i una vida llarga, i els mecanismes de disseminació són quelcom secundaris. En canvi les plantes oportunistes són sempre presents dins de les comunitats de plantes perennes, a l'aguait del canvi de les condicions ambientals.

No és del tot cert que les espècies més ben adaptades desplacin totalment les pioneres o les oportunistes; aquestes últimes romanen *in situ* en forma de reservori de propàguls, i quan es destrueix en els ecosistemes més madurs reapareixen.

L'optimització i a la llarga l'exhauriment dels recursos condueixen a un increment de l'estrès i a afavorir les espècies amb aquesta estratègia.

## 6.19. L'ECOLOGIA COMPARADA, EINA DE GESTIÓ

La vegetació de Catalunya, com la de la resta d'Europa, està canviant. Això és degut al fet que les pràctiques modernes de l'agricultura impliquen la destrucció de les comunitats vegetals més madures i d'altres tipus d'hàbitats creats per l'agricultura tradicional. Alhora veiem l'abandó d'àrees tradicionalment agrícoles especialment a zones de muntanya. Paral·lelament es manifesta l'efecte del canvi de clima.

Aquests canvis de les comunitats vegetals son tan ràpids, que l'estudi ecològic detallat dels ecosistemes, previ a l'aplicació de mesures de conservació, sembla poc viable per manca de recursos econòmics i humans.

Malgrat això és desitjable suplir els relativament poc coneguts estudis intensius dels ecosistemes per dades funcionals senzilles d'obtenir a partir de les dades autoecològiques de les plantes a fi d'elaborar i obtenir estudis, si es vol menys exactes, però que ens donen una anàlisi funcional dels ecosistemes.

Un pas previ en aquest procés és l'obtenció de dades autoecològiques de les diferents espècies i el coneixement de les seves estratègies bàsiques. El coneixement d'aquestes últimes ens dona les pautes per a saber en quin estat o procés evolutiu es troba una comunitat vegetal, i cap a on evolucionarà segons s'incrementi l'abandó de l'activitat humana o s'augmenti la seva pressió.

A grans trets es poden representar els principals passos a partir de l'efecte de diferents factors amb la presència absoluta de les estratègies bàsiques a les diferents comunitats.

L'abandó de les activitats agrícoles implica un pes més gran de la zona dreta inferior del triangle, la pertorbació de la zona esquerra inferior del triangle i l'eutrofització de la zona esquerra inferior, i un pes més gran de les plantes competidores.

L'eutrofització implica un increment de les plantes ruderals i competidores. L'abandó de les activitats humanes fa que augmentin les plantes competidores, les competidores i ruderals i les competi-

dores tolerants a l'estrès. L'eutrofització i l'abandó afavoreixen les competidores i les competidores i ruderals. La pertorbació afavoreix les ruderals, les competidores i ruderals, i les tolerants a l'estrès i ruderals. L'eutrofització i la pertorbació afavoreixen les ruderals i les competidores i ruderals.

Per aquest motiu és molt important conèixer els atributs funcionals de les plantes a fi de poder esbrinar la seva estratègia. Aquestes dades ens faran preveure la composició i la dinàmica de les diferents comunitats vegetals enfront de canvis d'usos del territori i d'altres tipus de canvis ambientals.

## BIBLIOGRAFIA

---

- GRIME, J. P. *Plant strategies and vegetation processes*. Chichester: John Wiley, 1986.
- GRIME, J. P.; HODGSON, J. G.; HUNT, R. *The abridged comparative plant ecology*. Londres: Unwin Hyman, 1990.
- HENDRY, G. A. F.; GRIME, J. P. *Methods in comparative plant ecology*. Londres: Chapman & Hall, 1993.
- ROMO, A. M. [et al.]. «Plant strategies and other functional attributes of vegetation from the arid land: Monegros». A: *Workshop held in IPE (CSIC)*. Saragossa: 1993.
- ROMO, A. M. «Perspectives sobre els estudis de l'estructura i el funcionalisme de les comunitats vegetals mediterrànies». A: *Terra i sòl*. Barcelona: IEC, 1993. (Monografies de les Seccions de Ciències; 9), p. 139-160.

---

## 7. LES DARRERES TERAPÈUTIQUES ANTICANCÈROSES

---

Alfred Giner-Sorolla\*

Les més prometedores metodologies de terapèutica anticancerosa es fonamenten en l'activació de la resposta immune. En fase inicial es troben així mateix tècniques basades en l'enginyeria genètica i la inducció d'apoptosi (mort cel·lular programada). Entre les metodologies d'immunoteràpia destaca l'ús de limfòcits activats i manipulats genèticament. Dins del camp de la quimioteràpia, el desenvolupament de productes naturals constitueix un objecte de recerca actual. S'espera que amb les noves terapèutiques, junt amb mesures preventives en especial la quimioprofilaxi, hom podrà reduir en un 50 % la incidència i mortalitat de càncer durant la present generació.

### 7.1. INTRODUCCIÓ

---

Entre les modalitats de tractament del càncer, apareixen per ordre cronològic, la cirurgia, la radiació, la quimioteràpia i les manipulacions biològiques entre les quals figuren la immunoteràpia, els moduladors de la resposta biològica i, en fase experimental i força prometedora, l'enginyeria genètica. Malgrat els grans avenços que s'han realitzat en el camp de l'oncologia, tant en el desxiframent de l'etiologia com en el de la terapèutica, la diagnosi i la prevenció, el càncer és un misteri voltat d'enigmes i encara no s'ha assolit un tractament efectiu. Això no vol dir que si coneguéssim exactament

---

\* College of Medicine. University of South Florida. Tampa. EUA.

quin és el mecanisme íntim de la transformació neoplàstica, tot seguit trobaríem una cura. Tenim els exemples clàssics de la tuberculosi i més recentment el de la sida, que malgrat el profund coneixement del mecanisme i de la composició dels agents causants, no-gensmenys ens trobem impotents per aturar llur acció patològica. En el cas de la tuberculosi es va trigar més de 70 anys a trobar una terapèutica eficient, des del descobriment del bacil responsable de la malaltia, i el mateix pot succeir amb la sida i el càncer.

Un camp com és el de l'oncologia, sotmès a un continu debat entre les diverses tendències i opinions respecte a quina és la millor terapèutica, quina és la seva causa i quina la millor manera de prevenir la malaltia, no és d'estranyar la freqüent disparitat que s'observa entre les diverses escoles de pensament. Els pessimistes diuen que no s'ha avançat gaire respecte al tractament quimioteràpic, que consideren com a merament pal·liatiu. La gent continua morint de càncer i ens trobem impotents per a tractar tipus de càncer tan comuns com el de pulmó, pròstata, pàncrees, fetge, ossi, entre altres. Els optimistes, en contrast, diuen que un considerable progrés s'ha realitzat en les últimes dècades en el tractament de tumors com el de Hodgkin, leucèmies, testicular, cutani i altres, i que de no tenir cap fàrmac l'any 1950, se'n troben avui més de 70.

## 7.2. PERSPECTIVES EN LA VACCINOTERÀPIA CONTRA EL CÀNCER

---

Idealment, la vacunació anticàncer constituïria una major defensa contra el càncer, com ho és en una diversitat de malalties infeccioses. Es presenten dificultats per a aconseguir una vacuna eficaç contra la proliferació de les cèl·lules canceroses: per als tipus de càncer d'etiologia vírica hom podria obtenir una vacuna que pogués prevenir i/o curar la malaltia; per a altres tipus de tumors malignes —la majoria— d'etiologia desconeguda, on trobem una gran diversitat (existeixen més de 600 tipus de càncer), és impossible per ara, poder dissenyar una vacuna eficient, si bé s'adrecen esforços en diverses direccions per a la seva preparació. En un altre context i com a exemple de possibilitats, en països de l'Àfrica i Àsia, on una gran proporció del tipus de càncer és d'origen víric —el càncer hepàtic associat a l'hepatitis C, limfomes del sistema del virus Eps-



tein-Barr, i el càncer d'úter—, una elevada proporció d'aquests tipus de neoplàsia es podria prevenir per vacunació.

Gràcies als assaigs que s'han dut a terme per a altres tipus de càncer, com ara el melanoma, un dels tumors malignes de major dificultat de tractament, es pensa de dissenyar vacunes emprant molècules definides de glicoproteïnes o glicolípidis en lloc de l'ús de cèl·lules senceres o extractes de cèl·lules de composició incerta. Aquesta tècnica pot obrir un ampli camp per a la preparació de molècules amb modificacions químiques adequades o l'ús de transportadors proteïnics o d'antígens conjugats. D'altra banda, la recerca en el camp de la immunoteràpia cel·lular, com es descriurà més endavant, per les tècniques desenvolupades per Rosenberg, ofereix un major grau de possibilitat terapèutica. Investigacions concomitants adreçades a una vacinoteràpia consisteixen en l'estudi de pacients de càncer que experimenten regressions espontànies, sense cap terapèutica i en la investigació del rol d'oncogens, que forneixen els tumors humans amb una major quantitat d'antígens específics (Cole i Gruber, 1992).

És ben òbvia la necessitat de noves estratègies en el tractament terapèutic del càncer; les tècniques actuals de cirurgia, radiació i quimioteràpia poden controlar el càncer en una certa proporció de malalts. Amb tot i això, la incidència del càncer i la mortalitat continuen essent elevades i els efectes tòxics de la radiació i de la quimioteràpia, a part de la brutalitat que representa el tractament quirúrgic, fan atractiva l'ús de la immunoteràpia, atesa la seva selectivitat i relativament baixa toxicitat. En les darreres dècades s'ha intentat la tècnica immunoterapèutica basant-se en l'estimulació de la resposta immune de l'hoste envers l'atac del tumor; hom suposava que utilitzant la immunització específica o inespecífica es podria augmentar el grau de resposta immune de l'hoste. Aquesta terapèutica no va ésser suficientment reeixida en el combat dels tumors establerts.

Una millora decisiva en immunoteràpia és la tècnica desenvolupada a l'Institut Nacional del Càncer dels EUA, per Rosenberg (1988), és anomenada *immunoteràpia adoptiva* o *terapèutica de transferència de cèl·lules*. Aquesta nova metodologia consisteix essencialment a extraure aquelles cèl·lules que estan involucrades en la defensa immune d'un malalt de càncer i «entrenar» aquestes per a reaccionar contra les cèl·lules canceroses del malalt. Mitjançant l'ús d'una limfocina, la interleucina-2 (IL-2), s'aconsegueix activar

els limfòcits extrets del pacient, que després d'incubar-los s'injecten al malalt; aquests limfòcits activats s'anomenen cèl·lules LAK, és a dir, cèl·lules agressives activades per IL-2 (*lymphokine-activated killer cells*). La immunoteràpia basada en l'administració de cèl·lules LAK, amb interleucina-2, o l'ús d'interleucina-2 tota sola, arriba a curar fins a un 20 % dels casos tractats. Ara bé, aquest tractament té l'inconvenient dels efectes secundaris i de l'elevat cost, són necessaris centres hospitalaris especialitzats i s'ha emprat tan sols en pacients amb melanoma avançada o amb càncer renal.

Si bé els resultats obtinguts amb la tècnica de les cèl·lules LAK no eren totalment satisfactoris, nogensmenys indicaven un camí que podia donar lloc a tècniques de superior eficàcia, emprant una metodologia anàloga. Així en el mateix laboratori de Rosenberg, basant-se en experiments previs amb animals, s'empra un procediment en el qual es fa una excisió del tumor del pacient, un nòdul, d'uns 3 centímetres de diàmetre, del qual s'extrauen uns 50 milions de cèl·lules canceroses, que són cultivades amb interleucina-2 fins que totes les cèl·lules canceroses moren i són reemplaçades per unes cèl·lules que han proliferat i de les quals s'administren 200.000 milions; aquestes cèl·lules s'anomenen *limfòcits infiltrats de tumors* (TIL, *tumor infiltrating lymphocytes*), i s'administren al pacient junt amb la interleucina-2. La resposta terapèutica a aquest tractament arriba fins a un 55 % dels casos en què s'ha emprat, o sia, més del doble dels casos curats per la tècnica de les LAK. El mode d'acció de les cèl·lules TIL s'ha demostrat mitjançant l'ús de cèl·lules marcades amb elements radioactius, que han indicat que gran part de les TIL es dirigeixen envers les cèl·lules canceroses, on s'acumulen i les destrueixen, no tan sols per contacte directe, sinó també mitjançant la producció de limfocines capaces d'intercedir en el procés de destrucció de les cèl·lules tumorals. Atès que la terapèutica basada en les TIL emprava una tècnica d'administració similar a la de les LAK, es presenten els mateixos efectes secundaris, si bé amb una menor intensitat, ja que requereix menys dosis d'interleucina-2 (Rosenberg *et al.*, 1988).

Un pas més endavant es va realitzar al mateix laboratori de Rosenberg i consisteix a extraure una porció del tumor del pacient de melanoma i fer créixer les cèl·lules TIL amb el mètode descrit en el paràgraf anterior. Al cap de dues setmanes s'introdueix en una porció de les cèl·lules TIL un gen que depèn de l'activitat d'un retrovirus (virus RNA) obtingut d'un ratolí. Una ve-

gada es detecta que s'ha aconseguit una lateració de les cèl·lules canceroses del pacient, es fan proliferar aquestes per incubació en paral·lel amb les TIL originals tot combinat amb interleucina-2. Així s'ha descrit per primera vegada la utilització de gens per a un tractament terapèutic, i s'ha obert la possibilitat d'aplicació a altres camps, com per exemple, en els diversos aspectes d'immuno-deficiències intenses. Ha estat aquesta tècnica, la primera que ha aconseguit el permís de la Food and Drug Administration dels EUA, que emprà tècniques d'enginyeria genètica (Rosenberg *et al.*, 1990).

### 7.3. INDUCCIÓ D'APOPTOSI PER AGENTS ANTINEOPLÀSTICS

---

Ha estat demostrat recentment que la majoria d'agents contra el càncer actuen per inducció d'apoptosi en les cèl·lules canceroses susceptibles. El fet de la diversitat tan àmplia d'agents amb mecanismes d'acció terapèutica tan diferents que indueixen a l'apoptosi, suggereix que la citotoxicitat no és determinada per una acció directa del fàrmac sobre la cèl·lula maligna, sinó per induir en la cèl·lula la capacitat d'adoptar la mort cel·lular programada o apoptosi. El fenomen de l'apoptosi fou descrit per Wyllie (1980) com un procés de mort fisiològica, distint del que és la mort patològica, la necrosi, que és provocada per infecció, trauma o radiació ionitzant i que es caracteritza per una activació de l'endonucleasa endògena. S'ha descrit com una manera de suïcidi cel·lular programat, ja que la mort apareix com a resultat de processos dins de la cèl·lula (mort fisiològica) a diferència de la necrosi, que ho és per factors exògens (mort patològica). El nom *apoptosi* prové del grec i vol dir 'caiguda de fulles', però no solament està implicat en el fenomen de la caiguda de fulles, sinó que és un fenomen generalitzat que no tan sols és responsable de la mort cel·lular, sinó que intervé en el desenvolupament dels metazous i de les plantes.

Les investigacions en aquest camp s'adrecen a trobar substàncies que d'una manera específica puguin destruir les cèl·lules canceroses sense atacar les normals; el fet esmentat sobre la gran varietat d'agents, des de glucocorticoides, inhibidors de topoisomereses, agents alcoilants, antimetabòlits fins a antihormones, indicaria la presència d'una ruta comuna d'acció, que estaria mitjançada per di-

versos gens. S'ha suggerit que la identificació dels productes dels gens que combinen l'estímul amb la resposta terapèutica, i d'aquesta manera determinar la sensibilitat i la resistència cel·lular, constituïran dianes per a nous tipus d'agents. Aquests fàrmacs permetrien obtenir respostes per a aquells tipus de càncer que són quimioresistents (Hickman, 1992).

#### 7.4. ALTRES PERSPECTIVES EXPERIMENTALS EN TERAPÈUTICA ANTICANCEROSA

---

Amb major o menor grau de desenvolupament existeixen als EUA noves estratègies fonamentades en teories de diversa índole. Així per exemple, cal citar la proposada tecnologia *antisense*, que es basa en la preparació d'agents que tenen com a diana els oncogens i les rutes dels senyals intracel·lulars en què participen. Així s'han investigat inhibidors de diverses kinases d'aminoàcids i inhibidors del receptor del lligand del factor de creixement. El potencial per a interferir en els processos de transcripció i de translació mitjançant la tecnologia *antisense*, es fonamenta en l'especificitat implícita en l'aparellament de les bases d'àcids nucleics. Un avantatge de dissenyar agents amb bases d'àcids nucleics en lloc de proteïnes, és la seva menor complexitat estructural, així com la capacitat d'actuar en un estadi primerenc de l'expressió del gen. El principi experimental en què es basa la tècnica *antisense* consisteix en l'ús d'oligodesoxinucleòtids de fila simple, en especial els anàlegs dels metilfosfonats, i fosfotiolats (Lemoine, 1992). Amb aquests oligonucleòtids s'assoleix una especificitat suficient compatible amb el manteniment de les propietats fisicoquímiques de la molècula, que permet la penetració en la cèl·lula diana, que s'acobli en la filera corresponent del DNA o RNA i que així pugui mantenir una adequada concentració per a la desitjada activitat biològica. Per a traslladar aquesta tècnica a l'ús clínic manca informació bàsica, que tan sols es podrà obtenir amb un major esforç tant de síntesi química, com d'experimentació *in vitro* i *in vivo* per a determinar el potencial d'aquesta tècnica en el tractament del càncer, però que sembla prometedora (Reynolds, 1992).

Una altra estratègia de què s'ha fet ressò la premsa recentment com una innovació és la que s'ha donat el nom sensacional de la «bomba del càncer». És una metodologia que no apareix per pri-

mera vegada, ja que des dels anys 60 als EUA i al Canadà es varen intentar similars experiments, i més encara, hom pot remuntar-se a Paul Ehrlich, el pare de la quimioteràpia, amb la seva tècnica de combinar una proteïna amb derivats d'anilina.

Aquesta metodologia implica la conjugació d'un anticòs específic respecte a un determinat tipus de cèl·lula cancerosa amb un agent quimioteràpic; així, teòricament, hom pot aconseguir que l'anticòs transporti l'agent anticancerós a la superfície de la cèl·lula cancerosa, i la destrueixi. Inicialment s'empraven elements radioactius que es podien combinar covalentment amb la proteïna de l'anticòs, com ara el fòsfor i el iode radioactius. En el nostre laboratori vàrem intentar l'acoblament d'un anticòs específic amb diversos antimetabòlits (6-mercaptapurina i 6-cloropurina), a causa de l'escàs percentatge de molècules del fàrmac combinades amb l'anticòs, la conjugació resultant no posseïa l'esperada propietat terapèutica (Vidal Gómez *et al.*, 1974). En els experiments que s'han descrit en la premsa dels laboratoris Bristol Myers Squibb de Nova Jersey, s'empren anticossos monoclonals específics obtinguts per enginyeria genètica, que posseeixen una major especificitat per reconèixer i per fixar-se sobre determinades proteïnes que es troben en la membrana de la cèl·lula cancerosa. Aquest anticòs es va combinar amb un antibiòtic anticancerós, la doxorubicina, i es va obtenir segons sembla dels experiments en animals, el 100 % de curació en aquells en què s'havien trasplantat cèl·lules de tumors malignes humans. En cas de trobar-se, en propers estudis clínics, que aquesta tècnica és efectiva, constituïria un avenç considerable, ja que permetria administrar una dosi d'antibiòtic molt inferior a la que s'usa correntment, amb la qual cosa es disminuirien els efectes tòxics i a més augmentaria l'eficàcia.

Una altra metodologia que s'ha proposat fonamentada en el concepte de la diferenciació cel·lular és l'ús de diverses substàncies que *in vivo* posseeixen la propietat de produir la regressió de la cèl·lula cancerosa a una de diferenciada, normal. Existeix una gran diversitat de substàncies que, almenys experimentalment, transformen les cèl·lules neoplàstiques en normals. Malgrat les extenses investigacions amb l'ús de fàrmacs que han donat en animals resultats positius com a reductors del creixement tumoral, com ara la hexametilbisacetamida, ateses les dosis elevades que cal administrar per a aconseguir algun resultat, no s'ha pogut fins ara difondre aquesta tècnica més enllà (Narayanan, 1989).

Havent estat la glàndula tímica un dels principals elements de defensa del cos contra infeccions i càncer, i pel fet que amb l'edat aquesta glàndula experimenta una atròfia amb la consegüent disminució de les hormones que constitueixen els vectors d'aquesta activitat biològica, s'ha dissenyat una sèrie de compostos de síntesi, a part dels extractes que es poden obtenir del timus, que constitueixen el que s'ha anomenat *agents timomimètics*. Entre diversos laboratoris que als EUA es dediquen a aquestes investigacions, ha estat el nostre a la Divisió d'Immunofarmacologia del Col·legi de Medicina a la Universitat de Florida del Sud, on s'han emprès, des de fa uns 10 anys, extenses investigacions tant d'extracció i identificació de la complexa composició de les hormones tímiques com, d'altra banda, de la síntesi d'agents que, basant-se en l'estructura dels components de les bases d'àcids nucleics, exerceixen una acció immunoestimulant que hom pot aplicar tant contra el càncer com contra els virus (Giner-Sorolla, 1992). Així hem sintetitzat una substància de composició senzilla seguint el principi farmacològic, que ja s'emprà en quimioteràpia, de modificar mínimament tot agent mimetitzant, per obtenir millors resultats. L'agent, 5'-metilfosfoinosina, s'ha mostrat en assaigs *in vitro* i *in vivo* com a estimulant dels elements cel·lulars de defensa immune, tant pel que fa a un augment en la proliferació com en la potenciació de l'activitat biològica (Hadden *et al.*, 1992). Els resultats en assaigs preclínic en l'actualitat, respecte a la manca de toxicitat i eficàcia, han de ser avaluats per entrar en la plena utilització clínica. Aquest procés sol trigar uns anys (de mitjana, des del descobriment d'una nova droga medicinal fins al seu ús clínic sol invertir-se de 5 a 10 anys i una quantitat considerable de diners, uns 200 milions de dòlars). D'aquí la lenta evolució que experimenta el desenvolupament de nous medicaments de tota mena.

## BIBLIOGRAFIA

---

- COLE, J. D. III; GRUBER. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84 (1992), p. 18.  
GINER-SOROLLA, A. *Treballs Soc. Cat. Biol.*, 43 (1992), p. 25.  
GINER-SOROLLA, A. [*et al.*]. *Int. J. Immunopharm.*, 14 (1992), p. 555.  
HICKMAN, J. A. *Cancer and Metast. Rev.*, 11 (1992), p. 121.  
LEMOINE, N. R. *Cancer Topics*, 8 (1992), p. 11.

- NARAYANAN, V.; MAGRATH, I. [ed.]. *New directions in cancer treatment*. Berlín: Springer, 1989, p. 227.
- REYNOLDS, T. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84 (1992), p. 288.
- ROSENBERG, S. A. *Ann. Surgery*, 208 (1988), p. 121.
- ROSENBERG, S. A. [et al.]. *N. Engl. J. Med.*, 319 (1988), p. 1676.
- ROSENBERG, S. A. [et al.]. *N. Engl. J. Med.*, 323 (1990), p. 570.
- VIDAL GÓMEZ, J.; GREENBAUM, J. H.; GINER-SOROLLA, A. *J. Heter. Chem.*, 12 (1975), p. 273.
- WYLLIE, A. H. *Nature*, 284 (1980), p. 555.





---

## 8. DE LA FOTOQUÍMICA A LA FOTOMEDICINA: LA TERÀPIA FOTODINÀMICA DEL CÀNCER

---

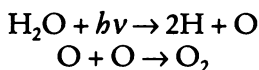
Santiago Nonell i Marrugat\*

Encara que aquest curs es troba emmarcat dins les fronteres de la ciència, la temàtica que es discuteix és de fet ben antiga. La nostra història va tenir els seus inicis ara fa uns 4.000 milions d'anys...

### 8.1. LA RELACIÓ OXIGEN-VIDA

---

En aquella època l'atmosfera de la terra era ben diferent a l'actual: estava formada per metà, amoníac i altres gasos, però no contenia gens d'oxigen. Com es va arribar, doncs, al contingut actual d'un 20 % d'oxigen? El primer mecanisme que es deuria desenvolupar és el de la fotòlisi de l'aigua per la radiació ultraviolada procedent del sol, segons l'esquema següent,



La fotòlisi de l'aigua per radiació ultraviolada no només és font d'oxigen, sinó que converteix l'aigua en el més important filtre solar, ja que atura l'esmentada radiació. No és gens estrany, doncs, que els primers organismes vius apareguessin als mars. Probablement s'alimentaven de compostos orgànics presents en el seu medi, però aquests es deurien anar exhaurint amb els segles. Lluny de provocar la desaparició de la vida, l'esgotament dels, diguem-ne,

---

\* Universitat Ramon Llull. Institut Químic de Sarrià. C/Institut Químic de Sarrià s/n. 08017 Barcelona.

«combustibles fòssils» va esperonar la recerca de fonts alternatives d'energia. Algun organisme més espavilat que els seus contemporanis es va adonar que podia aprofitar l'energia que de manera tan abundant provenia del sol i així es va desenvolupar el procés de la fotosíntesi, que va solucionar el problema del menjar per a aquest organisme tan emprenedor i la seva descendència.

Malgrat que avui en dia l'energia solar és el paradigma de les energies netes, la fotosíntesi aleshores no era ni de bon tros un procés net i lliure de riscos. Un dels residus formats en el procés de la fotosíntesi és l'oxigen, i aquest era terriblement tòxic per als organismes primitius. El procés de la fotosíntesi era altament contaminant i aviat el món sencer es va tornar tòxic. L'oxigen era aleshores tan tòxic com el clor ho segueix essent avui en dia.

L'oxigen,  $O_2$ , és una molècula peculiar a causa de la seva estructura electrònica. La gran majoria de compostos orgànics tenen tots els seus electrons aparellats, i diem que tenen multiplicitat d'espín de singlet. L'oxigen en canvi mostra la particularitat de tenir dos electrons desaparellats, cosa que li confereix una multiplicitat d'espín de triplet. La diferència de multiplicitats d'espín entre l'oxigen i els productes orgànics fa que les reaccions químiques entre ells siguin molt lentes i, entre altres coses, permet avui en dia que els productes orgànics (i nosaltres mateixos!) puguin estar exposats a l'oxigen sense cremar-se. Així doncs, d'on prové la toxicitat de l'oxigen esmentada abans? Malgrat que l'oxigen molecular,  $O_2$ , és pràcticament inactiu enfront de substrats orgànics, l'acció de determinats agents químics i àdhuc de la llum el converteixen en les seves formes actives. Així, en presència de reductors es forma primerament l'anió superòxid, del qual es deriven oxidants poderosos com ara l'aigua oxigenada, el radical hidroxil i l'oxigen molecular singlet, una forma més energètica d'oxigen molecular en la qual els electrons es troben aparellats. Totes tres espècies, l'aigua oxigenada,  $H_2O_2$ ; el radical hidroxil,  $OH\cdot$ , i l'oxigen singlet,  $^1O_2$ , són altament reactives i per tant capaces de provocar lesions importants en substrats biològics. La llum és també capaç d'activar l'oxigen i la combinació de llum, determinats colorants i oxigen dona lloc a la producció de les tres formes actives de l'oxigen, i per tant, es malmet tot substrat biològic que hi està exposat.

La resposta dels organismes primitius davant la imparable contaminació de l'atmosfera amb oxigen no es va fer esperar. Avui en dia s'aixecarien veus exigint la prohibició total i absoluta de la foto-

síntesi sobre la base de la seva acció contaminant. En aquella època els organismes no estaven ni de bon tros tan ben organitzats, per la qual cosa el camí de la prohibició no fou viable, i no els va quedar altre remei que desaparèixer, amagar-se o aprendre a defensar-se pel seu compte. Avui en dia encara existeixen organismes descendents dels que es van amagar. Són els anomenats *anaerobis* i l'oxigen se'gueix essent tòxic per a ells. Amb el temps es van «inventar» un munt de defenses: es van desenvolupar enzims com ara les catalases i peroxidases per lluitar contra l'aigua oxigenada, i les superoxidismutases per catalitzar la dismutació del superòxid. L'acció combinada de les dues servia per a eliminar els precursors dels radicals hidroxils, i impedir-ne la formació. Amb tot, si alguna espècie activa de l'oxigen fos capaç de reaccionar per formar hidroperòxids, l'enzim glutatió peroxidasa serviria per a eliminar aquest darrer producte. A més es van desenvolupar petites molècules capaces d'impedir la propagació de les reaccions radicalàries d'autooxidació: entre elles es troba l'àcid ascòrbic o vitamina C per a medis aquosos, i els tocoferols o vitamina E i els carotens per a les regions apolars. Els organismes, doncs, van aprendre a conviure bé amb l'oxigen i la concentració d'aquest a l'atmosfera va anar augmentant. El nivell actual del 20 % es va assolir ara fa uns 400 milions d'anys.

La raó per la qual la concentració atmosfèrica d'oxigen no ha canviat des d'aleshores cal trobar-la en la següent fita de la relació oxigen-vida. Algun organisme va descobrir que, en lloc de només tolerar l'oxigen, se'n podria fins i tot treure profit inventant algun procés que l'utilitzés. Així es va descobrir la respiració, un mètode molt més eficient que els utilitzats fins aleshores per obtenir energia a partir dels aliments. Ens trobem, doncs, davant del primer programa (reeixit) de reciclatge de residus. Per bé o per mal, i a l'igual del que passa amb molts altres verins, els organismes que van començar a utilitzar l'oxigen s'hi van aficionar. Ben aviat s'hi van tornar addictes, fins al punt que als seus descendents els seria avui força difícil poder sobreviure sense oxigen. Amb el temps es van desenvolupar noves possibilitats d'utilització de l'oxigen per als organismes vius, i avui en dia l'oxidació es fa servir de manera rutinària com a mecanisme d'eliminació de toxines orgàniques (per via de la hidroxilació que permet l'excreció de la toxina gràcies a la millor solubilitat en aigua) i de defensa contra les infeccions. Així quan un leucòcit ingereix un bacteri s'observa un important consum d'oxigen de resultes del qual el bacteri s'oxida i es destrueix.

Els organismes, doncs, han passat d'ésser morts per l'oxigen a mantenir la seva existència utilitzant l'oxigen per a lluitar contra els seus enemics. Avui està en mans de l'home utilitzar els coneixements adquirits sobre les formes actives de l'oxigen per a lluitar contra una de les malalties més temudes: el càncer. La teràpia foto-dinàmica del càncer es basa justament en la generació mitjançant llum i determinats fàrmacs de formes actives d'oxigen per destruir les cèl·lules malaltes. Al proper apartat es descriu l'estructura química dels fàrmacs i una breu història del seu descobriment.

## 8.2. ELS TETRAPIRROLES

---

Una de les preguntes que l'home s'ha fet des de sempre és per què l'herba és verda i la sang vermella. Avui en dia sabem que una sola família de pigments és la responsable del color dels nostres boscos i de la nostra sang. Són els tetrapirroles o anells tetrapirròlics, i la clorofil·la de les plantes i l'hemina, el cromòfor de l'hemoglobina i la mioglobina de la sang, en són dos exemples arquetípics. Tenen forma vagament circular formada per quatre unitats de l'anell conegut com a pirrole. El seu color resulta del seu espectre d'absorció: l'hemina absorbeix els components blau i verd de la llum visible però no el vermell, que en reflectir-se dóna a la sang el seu color característic. De la mateixa manera la clorofil·la absorbeix els components blau i vermell però no el verd, i per tant les plantes tenen aquest color. La diferència en l'espectre d'absorció és la manifestació d'una estructura química lleugerament diferent: a causa de la presència de dos àtoms d'hidrogen suplementaris la clorofil·la (i en general totes les clorines) és menys simètrica que l'hemina (i en general que totes les metal·loporfirines). Els tetrapirroles, doncs, són capaços d'interaccionar amb la llum visible i el seu color n'és la manifestació més evident. Tanmateix aquest no és l'únic resultat de la interacció. En absorbir un fotó de llum els tetrapirroles augmenten la seva energia i sofreixen canvis en llur estructura electrònica. Els estats excitats formats així no són estables i retornen l'energia absorbida en forma de llum (fluorescència), en forma de calor, o bé sofreixen alguna reacció química. Aquest comportament és absolutament general per a tot procés d'absorció de llum i d'un sistema a un altre només canvia la importància relativa dels tres fenòmens. Els tetrapirroles (tant les porfirines com les

clorines) que no contenen cap metall en el seu centre i els que contenen determinats metalls són capaços de reaccionar amb l'oxigen una vegada han absorbit llum i de resultes de la interacció es formen algunes de les formes actives de l'oxigen descrites anteriorment. La presència de l'àtom de ferro en l'hemina evita aquesta interacció i tota la radiació absorbida es dissipa en forma de calor: afortunadament per a nosaltres l'hemina és un pigment inert fotoquímicament. L'absorció de llum per la clorofil·la, una clorina de magnesi, va seguida en canvi per una reacció química de transferència d'electró que constitueix la primera etapa del procés de fotosíntesi. Malgrat que la clorofil·la *in vitro* genera espècies actives d'oxigen en ser irradiada amb llum visible, la presència de carotens als centres fotosintètics de les plantes inhibeix aquest procés i/o desactiva l'oxigen actiu que s'hagués pogut formar.

A primera vista la clorofil·la i l'hemina semblen dues molècules força diferents, però mirades amb més deteniment ens adonem que segueixen un mateix patró. Això no és gens estrany atès que llur biosíntesi és idèntica fins a un punt en què el camí de les plantes divergeix del dels animals. En els dos casos la biosíntesi comença a partir de dues molècules d'àcid 5-aminolevulínic (ALA) que donen lloc a una unitat de porfobilinogen. Quatre porfobilinògens es combinen per formar el macrocicle bàsic, la protoporfirina IX. A partir d'aquest punt els processos divergeixen. En els animals l'hemina es forma per simple inclusió de ferro, mentre que en les plantes es realitzen encara unes quantes etapes necessàries per a incloure el magnesi i hidrogenar un dels dobles enllaços externs.

S'ha dit anteriorment que ni la clorofil·la ni l'hemina poden fotoactivar l'oxigen *in vivo*. Això no és cert per llur precursor comú, la protoporfirina IX, que fotosensibilitza la producció d'oxigen singlet amb gran eficiència. Per sort en els humans el nivell de protoporfirina IX a la sang és molt baix, ja que és un producte intermedi en la biosíntesi de l'hemina. De vegades la biosíntesi funciona malament i com a conseqüència es produeix una deficiència d'hemina i una acumulació de protoporfirina i d'altres porfirines a la pell. Aquest malfuncionament dóna lloc a un tipus particular de porfíria, una malaltia que provoca lesions importants i molt doloroses a la pell de qui la sofreix en ser exposat a la llum del dia. Els pacients d'aquest tipus de porfíria, doncs, han de procurar-se l'hemina —vital per al transport de l'oxigen dins la sang— d'alguna altra manera i la font més òbvia és a partir de la sang d'una altra per-

sona. A més han d'evitar la llum del dia si no volen sofrir terribles ulceracions de la pell. Sona familiar? El lector reconeixerà sens dubte el comte Dràcula com un pobre patidor d'aquesta malaltia. El seu comportament, tan espavoridor, és perfectament explicable pel que s'ha dit més amunt i la comprensió del seu sofriment més aviat ens mou a compassió. Cal fer menció que un component dels alls activa el sistema que elimina els glòbuls vermells vells, i destrueix per tant la poca hemina que li queda al pacient. Heus aquí l'avversió del comte Dràcula envers els alls!

Del que s'ha dit fins ara, se'n desprenen diverses conclusions:

1. Mentre que l'oxigen és relativament inert, les seves formes actives són altament reactives i poden malmetre irreversiblement diversos components vitals dels sistemes biològics.
2. La combinació de llum, oxigen i determinades molècules entre les quals es troben alguns tetrapirroles dona lloc a la formació d'espècies actives de l'oxigen.
3. Els tetrapirroles, exemplificats per la clorofil·la i l'hemina, es troben abundantment a la natura, formant-se i destruint-se contínuament tant en els animals com en les plantes.
4. En particular en els humans l'hemina és inerta fotoquímicament, però el seu precursor, la protoporfirina IX, genera molt eficientment oxigen actiu en ser irradiada amb llum visible.

Sembla possible treure partit de les observacions resumides en els punts anteriors i això és el que ha donat lloc a una nova estratègia terapèutica per al tractament de tumors sòlids coneguda amb el nom de *teràpia fotodinàmica del càncer*.

### 8.3. LA TERÀPIA FOTODINÀMICA DEL CÀNCER

La teràpia fotodinàmica (PDT) es basa en la fotooxidació sensibilitzada per colorants (principalment tetrapirroles) de components biològics del teixit tumoral que en provoquen l'eliminació. A grans trets la primera etapa del tractament consisteix en la introducció d'un fàrmac (que en general s'anomena *sensibilitzador*) a l'organisme. A continuació el sensibilitzador localitzat en el teixit tumoral és il·luminat amb la llum de longitud d'ona adequada a l'espectre d'absorció del sensibilitzador. A través d'una sèrie de

processos fotoquímics es formen productes oxigenats, tòxics per a les cèl·lules, i al cap d'un temps es produeix la destrucció del teixit. La teràpia fotodinàmica és, doncs, complexa i convé resumir-ne els aspectes principals, que són els següents.

### 8.3.1. *El sensibilitzador*

Per raons històriques relacionades amb les porfiries descrites anteriorment, el primer sensibilitzador emprat (i amb el qual s'ha realitzat la majoria d'estudis) és una barreja de porfirines coneguda amb el nom de *derivat d'hematoporfirina*, HpD. L'estructura exacta és desconeguda, si bé se n'han caracteritzat molts components, alguns més actius que altres. Recentment s'ha introduït al mercat una versió més purificada de l'anterior amb el nom comercial de *Photofrin II*. La millora consisteix en l'eliminació de molts components inactius, però la composició química segueix presentant alguns aspectes desconeguts. L'atractiu principal de l'HpD i la Photofrin II és llur baixa toxicitat ( $LD_{50} = 275$  mg per kg; són productes d'origen natural), retenció selectiva en teixit tumoral i bona activitat fotodinàmica. Amb tot, la seva utilització presenta també alguns inconvenients, principalment la poca absorció per sobre de 600 nm (regió vermella de l'espectre) i l'acumulació a la pell dels pacients, que pot durar moltes setmanes i provoca lesions si el pacient s'exposa a la llum del dia. No hi ha dubte que el futur portarà nous i millors sensibilitzadors i de fet aquesta és una àrea important de recerca.

### 8.3.2. *Transport i localització*

La Photofrin II es subministra al pacient per via endovenosa dissolta en un tampó de fosfat. Després de 24 hores de la injecció queda encara un 1 % del material en circulació i 75 dies després el nivell és encara del 0,01 %. Més del 65 % del sensibilitzador s'excreta en les deposicions en un període de 192 hores. Durant aquest període el sensibilitzador es distribueix pels diferents òrgans (sans o malalts) però hi ha una certa retenció per part dels darrers que confereix selectivitat al tractament. En el cas d'algunes lesions de la pell, la relació de concentracions de sensibilitzador entre el tumor i la pell sana pot ser de 10 o més alta. En general hom troba que com

més lipofílic és un sensibilitzador més queda retingut. La utilització de sensibilitzadors insolubles en aigua crea un problema de transport per a la sang, que s'ha solucionat principalment incorporant el fàrmac a liposomes i injectant al pacient una suspensió d'aquests. De manera similar, la injecció de sensibilitzadors lligats prèviament a lipoproteïnes de baixa densitat té una millor retenció per part del tumor. Això suggereix que el mecanisme d'assimilació del sensibilitzador pel teixit tumoral passa per la unió a aquest tipus de lipoproteïnes. Recentment ha estat assajada una alternativa per al subministrament del fàrmac: s'ha dit anteriorment que en la biosíntesi de l'hemina es produeix la protoporfirina IX, capaç de generar oxigen actiu. La seva concentració en teixits sans és molt baixa i no dóna lloc a fenòmens de fotosensibilització excepte en el cas de malalties com ara les porfíries. La raó de la seva baixa concentració es troba en el fet que es forma molt lentament a partir de l'àcid aminolevulínic, ALA, però desapareix molt ràpidament. Científics del Canadà van suggerir subministrar ALA als pacients per estimular la biosíntesi de protoporfirina i augmentar-ne la concentració. La teràpia fotodinàmica amb aquestes porfirines «endògenes» s'ha aplicat amb força èxit al tractament de tumors de la pell, amb l'avantatge que la protoporfirina es metabolitza molt més ràpidament que els derivats d'hematoporfirina, i es redueixen així els efectes secundaris.

### 8.3.3. *Subministrament de la llum*

Per aconseguir l'efecte fotodinàmic no n'hi ha prou amb disposar d'un bon sensibilitzador i de localitzar-lo en el teixit tumoral. Cal a més fer-hi arribar llum de la longitud d'ona adequada. La fluència de llum en qualsevol teixit decreix exponencialment amb la distància. Això és degut a la combinació de dos efectes: absorció i dispersió de la llum per components del teixit. Els dos paràmetres són diferents per a cada teixit. Així el fetge absorbeix de manera molt intensa la llum a causa del seu alt contingut d'hemoglobina, mentre que el cervell dispersa la llum de manera molt eficaç. La conclusió més important a què s'ha arribat és que la penetració de la llum augmenta quan creix la seva longitud d'ona. La llum blava (400 nm) penetra només 0,1 mm, mentre que la vermella utilitzada actualment (630 nm) penetra fins a uns 3 mm. Si s'utilitzés llum de l'infraroig proper (NIR; uns 750 nm) la penetració es doblaria. Malauradament



les porfirines no absorbeixen la llum a longituds d'ona tan altes i això ha esperonat la recerca de fàrmacs anomenats *de segona generació*. Un tret comú dels nous sensibilitzadors és la capacitat d'absorbir la radiació NIR. La dificultat de fer arribar la llum a òrgans interns ha fet que la teràpia fotodinàmica s'apliqués primerament a tumors sòlids externs, com ara de la pell, cap, coll i ginecològics, i darrerament a tumors que es puguin il·luminar per via endoscòpica, com ara els pulmonars i de còlon. En tots els casos la font de radiació preferida és un làser, de colorant o de vapor d'or. No hi ha, però, cap raó *a priori* perquè no es puguin utilitzar làmpades convencionals.

#### 8.3.4. Acció fotodinàmica

S'ha dit anteriorment que quan el sensibilitzador absorbeix llum es transforma en una espècie excitada capaç de reemetre llum (fluorescència) i de reaccionar amb determinats reactius que es trobin a l'abast. La fluorescència s'empra per localitzar precisament els límits del teixit tumoral. De fet, la teràpia fotodinàmica va sorgir en el transcurs d'un projecte de desenvolupament de mètodes de diagnosi de tumors, en descobrir que les porfirines no només servien per a marcar tumors, sinó també per a destruir-los. Quant a les reaccions químiques, avui sabem que la presència d'oxigen és indispensable perquè es produeixi la necrosi tumoral. Sabem a més que els sensibilitzadors són en la seva immensa majoria capaços de generar oxigen actiu, primordialment oxigen singlet. Per aquesta raó hom creu que són les formes actives de l'oxigen les responsables de la citotoxicitat. Cal deixar constància, però, que aquesta hipòtesi no ha estat encara demostrada experimentalment. Els efectes de la teràpia fotodinàmica poden classificar-se a grans trets entre cel·lulars i vasculars. Els efectes cel·lulars són fàcilment comprensibles si es té en compte que tant l'oxigen singlet com els radicals hidroxils reaccionen molt ràpidament amb pràcticament tots els components de les cèl·lules: lípids, aminoàcids, colesterol, etc. Els efectes vasculars es poden resumir en l'oclusió dels vasos que nodreixen els tumors d'oxigen. La hipòxia que en resulta condueix a la necrosi del teixit. Tant els estudis amb animals com l'experiència clínica mostren l'aparició general d'hemorràgies internes i extravasació d'hematies. Cal destacar que els efectes vasculars limiten paradoxalment l'eficàcia de la PDT, ja que en exhaurir-se l'oxigen de les cèl·lules es posa fi

a la generació d'oxigen actiu. El predomini d'un efecte sobre l'altre és una funció molt sensible de la concentració del sensibilitzador al flux sanguini i, per tant, del temps transcorregut entre el subministrament del sensibilitzador i la il·luminació.

### 8.3.5. *Experiència clínica*

Es pot estimar que actualment s'han tractat uns 10.000 pacients amb molt diverses formes de càncer mitjançant la teràpia fotodinàmica. Probablement la meitat hauran estat tractats als EUA i la resta es reparteix entre la Xina, l'antiga Unió Soviètica i alguns països europeus com Anglaterra, Alemanya, França i Itàlia. Tal com s'ha dit abans, els principals tumors tractats són els de la pell, pulmó, ginecològics, cap i coll, ull i esòfag. En tots els casos es tracta de tumors sòlids. La PDT no ha estat utilitzada per a limfomes ni leucèmies. Les dades de què es disposa són encara poques i, el més important, l'evolució dels pacients ha estat seguida pocs anys. En qualsevol cas, l'observació dels resultats de la taula següent mostra que la teràpia fotodinàmica del càncer ha contribuït a salvar moltes vides i, malgrat trobar-se encara en els seus orígens, és un complement valuós i fins i tot una alternativa als tractaments convencionals.

TAULA I

<i>Tipus de tumor</i>	<i>Pacients</i>	<i>RC</i>	<i>RP</i>	<i>NR</i>
Pell	219	147	29	43
Endobronquial (avançat)	262	106	136	20
Endobronquial (inici)	32	17	10	—
Bufeta	70	38	16	13
Cap i coll	49	9	26	14
Ginecològic	11	4	5	2
Esòfag	17	0	11	6

RC: Resposta completa

RP: Resposta parcial

NR: Cap resposta

## 8.4. EL PAPER PRESENT I FUTUR DELS QUÍMICS I FOTOQUÍMICS

---

De tot el que s'ha exposat fins ara queda clar que la teràpia fotodinàmica del càncer és un tema molt complex, encara amb molts punts per aclarir, i que la seva millora requereix el treball de científics de molt diverses disciplines: químics, fotoquímics, biòlegs, metges, enginyers, etc. L'aportació que podem fer els químics i fotoquímics és caracteritzar el mecanisme de l'acció fotodinàmica des del punt de vista molecular i utilitzar aquests coneixements per a dissenyar i sintetitzar nous fàrmacs amb millor activitat terapèutica i menys efectes secundaris que les porfirines que s'utilitzen actualment. No hi ha acord general sobre quines són les propietats del sensibilitzador ideal. Tanmateix hom coincideix en el fet que és fonamental que es pugui utilitzar llum de l'infraroig proper (700-900 nm) per a l'activació fotoquímica i que en resulti la generació d'espècies actives d'oxigen amb bona eficiència. No hi ha tant d'acord en canvi en quins trets estructurals donen lloc a una millora de la selectivitat en la localització i a una eliminació dels efectes secundaris.

Una gran varietat de compostos nous han estat proposats com a candidats potencials per a substituir l'HpD i la Photofrin II: entre ells cal destacar les ftalocianines, les clorines (similars a la clorofil·la), els seus anàlegs, les purpurines i els porficens. Tots aquests compostos presenten l'avantatge d'una estructura química perfectament coneguda, absorció desplaçada cap al NIR i rendiments de generació d'oxigen singlet comparables o més grans que les porfirines. Una contribució modesta a aquests estudis es fa en el nostre laboratori, on treballem en col·laboració amb altres institucions catalanes i europees en el desenvolupament i caracterització fotoquímica d'alguns d'aquests sensibilitzadors.

## AGRAÏMENTS

---

Volem reconèixer i agrair el generós suport que la Direcció de l'Institut Químic de Sarrià dona a aquesta línia de recerca.

**BIBLIOGRAFIA**

---

Moltes de les dades que es recullen en aquest assaig divulgatiu han aparegut en excel·lents articles i altres publicacions entre les quals destaquen les següents:

FOOTE, C. S. *Chemical Technology*, 6 (1976), p. 612.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. [ed.]. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press, 1989.

LOIRON, D. R.; GOMER, C. J. [ed.]. *Porphyrin localization and treatment of tumors*. Nova York: Alan R. Liss. Inc., 1984.

MILGROM, L. *New Scientist*, 9 (1984).

MORENO, G.; POTTIER, R. H.; TRUSCOTT, T. G. [ed.]. *Photosensitization: molecular, cellular and medical aspects*. Berlín: Springer-Verlang, 1988. (NATO ASI Series H: Cell Biology; 15)

# **ENVELLIMENT CEREBRAL I SENILITAT**

**Curs impartit a la XXIV Universitat Catalana d'Estiu,  
Prada de Conflent, del 15 al 23 d'agost de 1992**



---

## 9. ENVELLIMENT CEREBRAL I SENILITAT

---

Carme Junqué i Plaja\*

### 9.1. CANVIS NEUROANATÒMICS I NEUROFISIOLÒGICS ASSOCIATS A L'ENVELLIMENT

---

Els canvis en l'estructura cerebral que acompanyen l'envelliment dels individus normals estan ben documentats en la bibliografia neurobiològica. Macroscòpicament, els estudis *post mortem* revelen una disminució del pes cerebral, la presència d'atròfia dels hemisferis, un augment de la grandària de les cissures cerebrals, una disminució del gruix del còrtex i la dilatació dels ventricles (1).

Tot aquest conjunt de canvis degeneratius no es comporta d'una manera uniforme. Extremant una mica la realitat, podríem dir que cada zona cerebral té la seva pròpia història d'envelliment. Així, per exemple, el còrtex extrapiramidal, que té un paper important en la precisió i velocitat dels moviments, pateix una pèrdua contínua durant la vida adulta i arriba a una disminució del 30 % als 80 anys. En contrast, el còrtex frontal orbital, estructura relacionada amb aspectes cognitius i socials complexos, només disminueix després dels 65 anys i arriba a un decrement del 20 % als 80 anys. La regió del còrtex visual i la del còrtex parietal al voltant de l'àrea de Wernicke, que va lligada a les capacitats de la praxi ('saber fer'), no es modifiquen pràcticament gens amb el pas del temps (2).

Pel que fa a les cèl·lules, a part de la disminució i enconjiment neuronal, són freqüents canvis degeneratius que es troben també

---

\* Servei de Neurologia. Hospital de la Sta. Creu i St. Pau i Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona.

en les condicions patològiques de l'envelliment, com ara la demència de tipus Alzheimer, és a dir, plaques neurítics i cabdells neurofibril·lars. Malgrat les similituds qualitatives, el nombre i la distribució dels canvis degeneratius esmentats són distints segons que la condició d'envelliment cerebral sigui fisiològica o patològica (1).

Neuroquímicament, declinen les monoamines (acetilcolina, dopamina i noradrenalina) i altres sistemes de neurotransmissors (GABA). El mesurament dels enzims relacionats amb la síntesi de neurotransmissors mostren gairebé tots una pèrdua important amb l'edat (3).

## 9.2. ESTUDIS DE NEUROIMATGE

---

L'ús de material *post mortem* per valorar el grau d'atròfia en l'envelliment té molts problemes a causa del fet que sovint els individus morts en edats avançades pateixen diverses malalties sistèmiques que acompanyen les últimes dècades de la vida i que poden afectar el pes i l'estructura cerebral. Cal comptar també amb el deteriorament del material necroscòpic a causa del temps transcorregut entre la mort i la fixació, que pot alterar alguns dels paràmetres correntment usats. Els estudis de neuroimatge estructural amb la tomografia per computador (TC) i la ressonància magnètica poden ajudar a sobreposar algunes d'aquestes limitacions, ja que permeten visualitzar l'estat de degeneració del cervell *in vivo* i relacionar-lo amb el grau de deteriorament de la capacitat funcional física i intel·lectual. Les tècniques de neuroimatge poden ser usades tant en els estudis longitudinals com en els transversals, la qual cosa ha contribuït, sens dubte, al coneixement científic de la involució senil del cervell i les seves conseqüències en el rendiment cognitiu (4).

La TC és capaç de mostrar amb molta facilitat la dilatació ventricular, la dilatació de les fissures i l'encongiment de les circumvolucions cerebrals. Tots aquests elements són detectables en l'anàlisi visual simple. Hi ha mètodes més sofisticats de quantificació del grau d'atròfia cerebral que usen tècniques semiautomàtiques de mesurament, que inclouen el mesurament de la superfície o el volum dels ventricles, i també la superfície dels espais aracnoïdals (5).

En l'anàlisi de 135 TC normals de subjectes entre els 9 mesos d'edat i els 90 anys, Barren *et al.* (6) trobaren un progressiu increment de la grandària ventricular, que es fa molt notori a partir dels



70 anys. En les dues dècades últimes hi ha una variabilitat molt notòria que es correspon amb les marcades diferències individuals en la degeneració cerebral. Podem preguntar-nos, però, fins a quin punt el deteriorament cerebral reflecteix l'estat intel·lectual de l'individu?

Els estudis de la relació entre l'atròfia cerebral i el deteriorament cognitiu són molt contradictoris i poc concloents. De fet, no s'ha trobat una clara associació entre les mesures d'atròfia i el rendiment intel·lectual. En general, els treballs dissenyats en aquest sentit demostren que el grau d'encongiment cerebral expressat per l'augment de cissures corticals no reflecteix l'estat mental (7). L'eixamplament de les cissures està essencialment relacionat amb la pèrdua i la reducció del volum de les neurones corticals, i és possible que la pèrdua de neurones en l'escorça no sigui un element clau en la davallada del rendiment cognitiu. En l'àmbit evolutiu, es fa palesa una pèrdua neuronal durant l'època de maduració de l'SNC, que es correspon amb una progressiva milloria del rendiment cognitiu. Aquest fenomen ha estat anomenat *escultura negativa*, en el sentit que, d'una massa neuronal primera, s'arribarà a fer la figura, més reduïda però treballada, que sustentarà els processos cognitius complexos. També es coneix, per la patologia cerebral, que es poden perdre masses neuronals considerables sense que això impliqui un deteriorament important per al funcionament intel·lectual general.

La grandària ventricular, en canvi, sí que sovint es troba relacionada amb el grau d'eficiència intel·lectual (8,9). Nosaltres pensem que aquesta relació és deguda al fet que la dilatació ventricular reflecteix l'atròfia d'estructures subcorticals que estan més directament relacionades amb el declivi de funcions propi de l'envel·liment, com ara la memòria, la velocitat, les funcions motores i les funcions visuosensorials. Així, la dilatació dels cossos dels ventricles laterals pot reflectir essencialment una pèrdua de substància blanca periventricular; la dilatació de les banyes frontals dels ventricles laterals, un encongiment del nucli estriat en general i del cap del nucli caudat en particular, i la dilatació del tercer ventricle, una pèrdua d'estructures hipocampals. La degeneració d'aquestes estructures pot explicar gran part del deteriorament senil.

Les imatges per ressonància magnètica (RM) constitueixen un avenç respecte a les de la TC perquè permeten una excel·lent visualització de l'anatomia cerebral. D'una banda, es fa possible una bona distinció entre la substància blanca i la substància grisa, i a més

permet d'analitzar l'estat dels nuclis grisos de la base, i també el de la substància blanca. Per això, les imatges per RM poden ser més útils per investigar la degeneració d'una sèrie d'estructures que probablement són claus per explicar les bases cerebrals de la pèrdua intel·lectual associada a l'edat. Això pot suposar un important avenç en la comprensió dels mecanismes cerebrals que expliquen l'envelliment i la senilitat. També possibilita dur a terme estudis longitudinals *in vivo* de l'estat del cervell. Aproximadament, un 50 % del subjectes senils tenen anomalies en la RM. Les lesions de la substància blanca es veuen en un 30-80 % dels subjectes vells i l'atròfia cerebral es veu en un 40 % dels individus d'edat avançada (10).

### 9.3. DECREMENT DE LA MEMÒRIA

---

El dèficit de la memòria en l'envelliment és un dels signes que més alerta el públic amatent de la literatura científica mèdica. La raó rau probablement en l'extensa divulgació del fet que la pèrdua de la memòria és una de les primeres manifestacions de la malaltia d'Alzheimer. La demència d'Alzheimer és la principal malaltia degenerativa associada a l'envelliment. El pacient afectat pateix una gradual destrucció de teixit cerebral amb el consegüent deteriorament de totes les funcions intel·lectuals, i acaba morint després d'un curs involutiu que va des de 5 a 15 anys. Ara bé, cal tenir present que hi ha tot un conjunt de condicions de la patologia neurològica i psiquiàtrica altres que la malaltia d'Alzheimer que poden portar també a pèrdues de memòria, i l'envelliment, per ell mateix, comporta una davallada notable d'aquesta funció. Cal tenir present que les queixes subjectives de pèrdua de memòria es manifesten sovint en la depressió i, en canvi, no acostumen a ser presents en la malaltia d'Alzheimer.

La pèrdua de memòria és associada a l'envelliment en tots els mamífers, incloent-hi els humans. Tot i que, en general, l'home no mostra cap rubor a confessar mala memòria des de sempre, o una notable pèrdua de memòria en els últims temps (queixa subjectiva que no apareix, en canvi, mai respecte a la intel·ligència), hi ha una important variabilitat quant a la quantitat i qualitat d'aquestes queixes subjectives.

Les queixes més corrents de la memòria associades a l'envelliment es caracteritzen per la dificultat en evocar dades i noms con-

crets (en general, relativament poc importants per a l'individu), i també en recordar fragments de l'experiència pròpia viscuda. Sovint, però, quan no es pot evocar un determinat tipus d'informació se'n poden donar detalls i elements relacionats. Els noms difícils de recordar en un moment determinat poden ser evocats moments després, o en un altre context, o simplement distraient l'atenció en el mateix moment. En general, l'individu que pateix aquests problemes és conscient del dèficit i mostra preocupació. Aquesta disfunció tan corrent de la memòria va ser anomenada per Kral el 1962 (11) *forma benigna d'alteració de la memòria*, per contraposició a la *forma maligna*, que va associada a la demència senil. La forma maligna d'alteració de la memòria afecta tant els fets importants com els no importants i va acompanyada de manca de consciència del dèficit, o si més no de despreocupació pel trastorn. El trastorn de memòria maligne va acompanyat de desorientació temporal, espacial i personal, i també de fabulacions.

En un intent d'investigar més a fons les queixes subjectives dels dèficits de memòria que es produeixen en edats avançades, un grup format per 36 participants del National Institute of Health i d'altres centres de recerca dels EUA, d'Europa i d'algunes indústries farmacèutiques ha definit una entitat anomenada *afectació de la memòria associada a l'edat* (AMAE). L'AMAE és descrita pel grup esmentat com una afectació de la memòria molt poc greu en relació amb la que s'observa en la demència, però els subjectes que la pateixen mostren un rendiment en proves de memòria molt inferior al que obtenen en altres habilitats cognitives. L'AMAE afecta d'alguna manera tota la població per sobre dels 50 anys, i és sovint un motiu de preocupació per a la gent més gran, especialment si han de dur a terme tasques intel·lectuals en la vida professional o en el temps de lleure. L'entitat no és específica pel que fa a l'etiologia i no implica necessàriament un determinat tipus d'evolució (12).

A més de les dificultats d'evocar informació prèviament apresada (memòria remota), l'envel·liment comporta també un decrement en la capacitat per retenir nova informació. Una de les tasques que més dificultats comporta per a la gent d'edat avançada és associar cares a noms. El rendiment en aquest tipus de tasca mostra un declivi des dels 40 anys en endavant fins a arribar a un 50 % de pèrdua en la dècada dels 90 (13).

Hi ha un considerable interès entre els investigadors de la

memòria i, en especial, per part de la indústria farmacèutica a establir les bases neuroquímiques d'aquestes disfuncions de la memòria que es produeixen durant l'envelliment, per tal de poder abordar el seu possible tractament. És obvi que el tractament, en el cas que es pugui demostrar la seva eficàcia, podria beneficiar milions de persones normals senils que refereixen problemes de memòria que afecten la seva vida quotidiana. No cal esmentar el benefici econòmic que això significaria per a la indústria farmacèutica que pogués registrar-ne la marca.

La investigació farmacològica s'ha centrat, especialment, a estudiar el paper dels diversos neurotransmissors en la memòria. Els estudis sobre l'anomenada *hipòtesi colinèrgica de l'envelliment* es van dur a terme especialment als anys 70. L'administració d'escopolamina, una droga que bloqueja l'acció de l'acetilcolina, afecta la capacitat de memorització; els efectes de l'escopolamina són reversibles amb l'administració de fisioestigmina, un fàrmac anticolinèstèric, i en canvi no ho són amb la de D-anfetamina, tot i que aquesta droga incrementa l'alerta. Aquests fets van a favor del paper específic del sistema colinèrgic en l'aprenentatge i la memòria (14). També abona la hipòtesi colinèrgica del dèficit senil de memòria la troballa que mostra una disminució de l'acetilcolintransferasa a l'hipocamp i al còrtex amb l'edat (15).

A part del paper de l'acetilcolina en la memòria, s'ha referit també un disminució de les catecolamines (noradrenalina i dopamina) en el cervell dels mamífers envellits, incloent-hi l'home (16). La depleció neurotòxica de catecolamines al còrtex prefrontal dorsolateral en mones adultes joves produeix una afectació de la memòria espacial, que és reversible amb el tractament amb agonistes DA (L-dopa, apomorfina) i amb l'agonista  $\alpha$ -2-noradrenèrgic (clonidina) (17). També en mones s'ha demostrat que la clonidina millora la memòria espacial en individus envellits, la qual cosa suggereix un paper important de la noradrenalina (18). També s'ha demostrat una milloria de la memòria en pacients amnèsics amb síndrome de Korsakov tractats amb clonidina (19).

Òbviament, hi ha tot un seguit de factors lligats a l'envelliment que també poden interactuar en el rendiment de la memòria de manera desfavorable. Cal comptar, entre altres, amb les pèrdues sensorials i motores, l'alentiment de la velocitat de processament de la informació, el conservadorisme i l'actitud prudent de no contestar abans que fer-ho malament (manca d'impulsivitat), la manca de fle-

xibilitat per manejar estratègies per codificar i descodificar informació. Malgrat tot el que hem esmentat, no hi ha cap raó per pensar que la memòria en si mateixa no ha de decaure, i no hi ha cap cos d'evidència per negar la pèrdua de memòria associada a l'envelliment. Des del punt de vista de la lògica biològica, la memòria ha de ser un sistema altament eficient durant l'etapa de la maduració del sistema nerviós central, etapa en la qual s'ha de «corticalitzar» tota la informació, per tal de formar el contingut del coneixement i dels sistemes d'actuació. Més endavant, un cop entrada la majoria de la informació i configurades les principals xarxes neurals, cal un sistema de filtratge de la informació que es vol registrar. En aquest sentit, és una observació comuna que els nens registren la informació ambiental sigui rellevant o no, amb motivació o interès o sense, i pràcticament sense cap esforç. Al contrari, la memòria de l'adult es caracteritza per una necessitat cada vegada més exigent que reclama un alt interès emotiu o cognitiu per registrar dades, noms, fets o cares. L'increment de l'esforç per memoritzar nova informació a mesura que passen els anys és un fet clar, i pràcticament tothom el pot referir per introspecció.

Per explicar aquest canvi qualitatiu entre el sistema de memorització del nen i l'adult, hem de considerar el concepte de memòria automàtica o memòria incidental. Entenem per *memòria incidental* el registre d'informació d'una manera automàtica o sense esforç. Nosaltres pensem que els ganglis basals poden tenir un paper clau en el registre no voluntari de la informació relativa a l'espai i al temps. Així, estem investigant les possibles bases cerebrals d'aquest sistema de codificació de la informació mitjançant l'estudi de la relació entre els aspectes degeneratius dels nuclis grisos de la base, que apareixen en determinades patologies, i el rendiment en tasques d'aprenentatge incidental, com la posició espacial i la freqüència d'aparició de determinats mots. En aquest sentit, hem observat una correlació negativa entre la quantitat de ferro acumulada al globus pàl·lid a una determinada edat i l'eficiència en tasques incidentals del tipus esmentat (20).

El conjunt de revisions que han resumit i avaluat críticament tot el gruix d'investigació sobre l'efecte de l'envelliment en la memòria conclouen que, malgrat les crítiques metodològiques fetes als estudis longitudinals i transversals, els estudis mixtos que controlen les variables retest, diferències individuals o efectes culturals de les generacions successives arriben a conclusions similars.

En efecte, hi ha una àmplia evidència que l'envelliment afecta en algun grau la memòria en pràcticament totes les modalitats descrites: a curt, a mitjà i a llarg termini, la modalitat verbal o visual, memòria episòdica i semàntica. Sembla, però, que no totes les modalitats s'afecten igualment i no tots els individus pateixen el mateix tipus de defecte amnèsic.

#### 9.4. ALENTIMENT MOTOR I COGNITIU

---

És un fet conegut en el camp esportiu que en l'atletisme la velocitat baixa de manera molt considerable després de la segona dècada de vida. La velocitat és, per tant, una de les habilitats que, juntament amb altres aspectes motors, pateix una davallada molt precoç en el curs de la vida. A més de la velocitat motora, hi ha altres aspectes de la velocitat que podríem anomenar «mentals», perquè impliquen en poca mesura aspectes físics o motors. Aquests aspectes es refereixen als processos mentals que es realitzen entre l'entrada sensorial i la resposta motora en l'execució d'una tasca determinada, i han estat estudiats sota el nom de *velocitat de processament mental de la informació*. Òbviament, la davallada de la velocitat de processament mental depèn de molts factors del funcionalisme cerebral. Tractarem aquí dos aspectes que nosaltres hem estudiat particularment. D'una banda, el paper de la degeneració de la substància negra relacionada amb l'edat en l'afectació motora, i d'una altra, el paper de la degeneració de la substància blanca en l'alentiment dels processos cognitius.

L'envelliment comporta una reducció de la llargària del pas, un decrement dels moviments de balanceig dels braços en caminar, dificultats per aixecar-se d'una cadira, afectació dels reflexos posturals. Alguns subjectes vells poden arribar a una situació molt similar a la de la malaltia de Parkinson (signes clínics de rigidesa, acinèsia i tremolor). El sistema cerebral motor, especialment els aspectes relacionats amb la via nigroestriatal, és el que s'ha demostrat relativament més afectat per l'efecte de l'edat (21).

La pèrdua més severa en els enzims cerebrals es troba en la reactivitat de la tirosina hidroxilasa de l'estriat, enzim que controla la taxa de síntesi de la dopamina. El descens de l'activitat d'aquest enzim és parcialment degut a la pèrdua de cèl·lules de la substància negra i a la disminució de l'activitat de les cèl·lules que resten. És

molt factible que la pèrdua d'aquestes cèl·lules estigui en relació amb la disminució de l'activitat motora (21). De fet, hi ha una disminució lenta de l'activitat d'aquest enzim (tirosina hidroxilasa) des dels 25 anys i és molt més marcada la caiguda de la seva activitat entre els 20 i els 40 anys que entre els 60 i els 80. A part de la pèrdua neural, hi ha una marcada disminució del volum nucleolar de les cèl·lules de la substància negra, fet que pot explicar el declivi de la via nigroestriatal (22).

Nosaltres hem estudiat el paper de la degeneració de la substància negra en el decrement motor de l'envelliment. En una mostra de 24 subjectes normals i 24 pacients amb la malaltia de Parkinson, analitzàrem el paper de la degeneració macroscòpica de la substància negra, mesurada pel decrement de la seva grandària tal com es pot visualitzar en les imatges per ressonància magnètica (RM) del mesencèfal. Els pacients amb malaltia de Parkinson mostren un decrement de la mida de la part compacta de la substància negra molt més marcat que els subjectes de la mateixa edat sense la malaltia. D'altra banda, la grandària d'aquesta part de la substància negra es relaciona amb la gravetat de l'afectació motora que comporta la malaltia. Aquests resultats són, d'alguna manera, esperables, ja que la part compacta de la substància negra constitueix el *locus* de degeneració neural de la malaltia de Parkinson. És més interessant, però, la troballa que, en les dues mostres de subjectes estudiats, vells normals i vells amb malaltia de Parkinson, la degeneració de la substància negra està en relació amb el rendiment motor mesurat amb la clàssica prova Purdue Pegboard, que avalua les habilitats motores i que és reconeguda com a molt sensible a l'efecte de l'envelliment normal (23).

Darrerament s'ha posat molt d'èmfasi en la distinció de dos tipus d'envelliment dins el considerat envelliment «normal» (7). Un seria l'envelliment usual (sense signes neurològics clars) i un altre, l'envelliment reeixit (pèrdua fisiològica mínima quan es compara amb els joves). En l'envelliment normal usual sovint es recolliria una història d'agressions cerebrals mínimes degudes a condicions ambientals i constitucionals de l'organisme mateix; per contra, l'envelliment reeixit comportaria, a més d'unes determinades condicions constitucionals, haver evitat tot un conjunt de factors que poden contribuir al deteriorament intel·lectual, entre ells, per exemple, els factors de risc cerebrovascular. En l'envelliment usual s'inclouen tota una sèrie de factors, constitucionals i ambientals, que poden contribuir a

una degeneració subtil del sistema nerviós central, com ara els problemes metabòlics (diabetis), arterioscleròtics (després dels 50 anys només un 50 % dels subjectes estan lliures d'arteriosclerosi cerebral), hipertensió sistòlica i pèrdues en el funcionament renal i la funció respiratòria. A més, pot afegir-s'hi un decrement de les entrades sensorials a causa de les pèrdues visuals i auditives, o de la sortida motora pel decrement físic. S'ha suggerit que aquestes alteracions subjacents poden incrementar la probabilitat de patir malalties degeneratives cerebrals. D'altra banda, l'envelliment reeixit pot ser hipotèticament reforçat per la modificació de la dieta, l'exercici moderat i l'estimulació intel·lectual i social (7).

La degeneració de la substància blanca podria explicar part de l'envelliment usual o no reeixit. En la dècada dels 80 gràcies a l'evolució de les últimes generacions de la TC i en especial a causa de l'aparició de la ressonància magnètica d'alta definició (d'1,5 tesles) es va detectar la presència d'unes imatges brillants (hipodenses a la TC i hiperintenses a la RM) de les quals es desconeixia la significació, perquè podien estar presents en subjectes normals que no havien patit cap malaltia neurològica ni psiquiàtrica, i que no tenien cap queixa subjectiva de demència. Inicialment, aquestes imatges es varen anomenar, per la seva morfologia, *barrets (caps, en anglès)*, les que vorejaven els extrems dels ventricles laterals; *vores (rims, en anglès)*, les que vorejaven els cossos dels ventricles laterals, i *objectes brillants no identificats (UBO, inicials en anglès)*, les que apareixien com a formes brillants i arrodonides al centre oval (24).

Tot aquest conjunt de canvis en la substància blanca, que tot i semblar, per les imatges de la RM, malalties degeneratives com les leucodistròfies o l'esclerosi múltiple, no anaven acompanyades d'una entitat mèdica clara, Hachinski proposà anomenar-les amb el terme *leucoaraiosi*, és a dir, rarefacció de la substància blanca. Aquest terme té la intenció d'al·ludir a l'estructura cerebral que afecta, però al mateix temps vol evitar termes al·lusius a qualsevol patologia neurològica degenerativa (25).

La leucoaraiosi, atès que constitueix una troballa de neuroimatge cerebral, ha generat molta recerca científica adreçada a trobar el que significa. Poc després de la seva descripció, es va decriure la seva associació amb l'envelliment i, en especial, amb els factors de risc vascular, com la hipertensió i la diabetis (7).

Atès que la leucoaraiosi no és una entitat neurològica, la qüestió rellevant és fins a quin punt té algun tipus de significació clínica



o biològica, en especial saber si va associada a la pèrdua de funcions intel·lectuals. Nosaltres (26) estudiarem la significació de la presència de leucoaraiosi en les imatges per RM en 41 subjectes de 51 a 80 anys d'edat hipertensos que havien sofert mínims episodis cerebrovasculars, i trobarem que el grau de leucoaraiosi estava associat a l'alentiment de velocitat de processament mental examinada mitjançant el paradigma de Sternberg, en el qual es demana al subjecte rastrejar mentalment una sèrie numèrica de longitud creixent, per decidir si un estímulo numèric unitari prèviament presentat pertany o no a la sèrie. Les relacions més fortes entre leucoaraiosi i tasques cognitives es posaren de manifest en la velocitat per executar sèries de moviments alternats acabades d'aprendre, i en la velocitat de denominar la imatge d'un determinat color en presència del nom escrit d'un altre color que actuava com a interferent (test de Stroop). També varem trobar que la leucoaraiosi es relacionava amb les tasques de control mental de la WMS (velocitat i errors en comptar al revés, comptar de tres en tres i recitar l'abecedari). Així mateix, la leucoaraiosi implicava una davallada de la memòria visual i la intel·ligència manipulativa del WAIS. Aquests resultats ens fan pensar que la leucoaraiosi en estadis inicials alenteix el processament mental, especialment el més complex, que és dependent de connexions corticosubcorticals. En fases més avançades, la leucoaraiosi pot produir efectes de desconexió corticosubcorticals o d'alguna manera desafereciar l'escorça. La imatge evolutiva de l'efecte progressiu de la leucoaraiosi en un individu determinat significaria anar-se «apagant» de mica en mica, la qual cosa comportaria un lent procés d'anar deixant de fer coses dia a dia. L'activitat quotidiana es tornaria cada vegada més passiva, fins a assolir la inactivitat gairebé total. Aquesta descripció es correspondria amb l'explicació popular del vellet que es va «fonent sense perdre la xaveta» i es contraposa a l'estat de demència, en la qual el vell «no hi toca» o «ha perdut el senderi».

La dilatació ventricular observada en la TC o la RM pot correspondre a un estat més avançat de la leucoaraiosi. En aquest cas, el lloc corresponent a la substància blanca ha quedat ocupat pel líquid cefaloraquídi en una ocupació *ex vacuo*, situació que ja va associada a una pèrdua intel·lectual més enllà de la davallada de la velocitat cognitiva i que afecta les funcions anomenades «corticals» (llençatge, percepció, habilitats constructives) (9).

Hem descrit tot un conjunt de canvis del sistema nerviós cen-

tral que poden explicar el deteriorament present en l'envelliment. No obstant això, cal tenir en compte que la degeneració del sistema nerviós central afecta de manera molt diferent els individus, tal com ocorre amb l'estat físic i intel·lectual. Aquestes diferències són objecte de l'interès científic, perquè poden tenir un potencial explicatiu de cara a la prevenció del declivi cerebral i mental.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. TERRY, R. D.; DE TERESA, R.; HANSEN, L. A. «Neocortical cell counts in normal human adult aging». *Ann. Neurol.*, 21 (1987), p. 530-539.
2. HAUG, H. [et al.]. «Anatomical changes in aging brain: morphometric analysis of the human prosencephalon». A: CERVOS-NAVARRO, J.; SARKANDER, Hi. [ed.]. *Aging*. Vol. 21: *Brain aging: Neuropathology and Neuropharmacology*. Nova York: Raven, 1983, p. 1-12.
3. COLEMAN, P. D.; FLOOD, D. G. «Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease». *Neurobiol. Aging*, 8 (1987), p. 521-545.
4. SCHWARTZ, M. [et al.]. «Computed tomographic analysis of brain morphometrics in 30 healthy men aged 21 to 81 years». *Ann. Neurol.*, 17, (1985), p. 146-157.
5. YERBY, M. S. [et al.]. «A new method of measuring brain atrophy: the effect of aging in its application for diagnosing dementia». *Neurology*, 35 (1985), p. 1316-1320.
6. BARRON, S. A.; JACOBS, L.; KINKEL, W. R. «Changes in size of normal lateral ventricles during aging determined by computerized tomography». *Neurology*, 26 (1976), p. 1011-1013.
7. DRAYER, B. P. «Imaging of the aging brain. Normal findings». *Radiology*, 166 (1988), p. 785-796.
8. EARNEST, M. P. [et al.]. «Cortical atrophy, ventricular enlargement and intellectual impairment in the aged». *Neurology*, 29 (1979), p. 1138-1143.
9. PUJOL, J. [et al.]. «Cognitive correlates of ventricular enlargement in vascular patients with leuko-araiosis». *Acta Neurol. Scan.*, 84 (1991), p. 237-242.
10. WAHLUND, L. [et al.]. «The brain in healthy aged individuals: MR imaging». *Radiology*, 174 (1990), p. 675-679.

11. KRAL, V. A. «Senescent forgetfulness: benign and malignant». *Canad. Med. Ass. J.*, 86 (1962), p. 257-260.
12. CROOK, T. [et al.]. «Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group». *Develop. Neuropsychol.*, 2 (1986), p. 261-276.
13. CROOK, T. H.; WEST, R. L. «Name recall performance across the adult life-span». *British J. Psychol.*, 81 (1990), p. 335-349.
14. NISSEN, M. J.; KNOPMAN, D. S.; SCHACTER, D. «Neurochemical dissociation of memory systems». *Neurology*, 37 (1987), p. 789-794.
15. COTÉ, L. J.; KREMZNER, L. T. «Biochemical changes in normal aging in human brain». A: MAYEUX, R.; ROSEN, W. G. [ed.]. *The Dementias*. Nova York: Raven, 1983, p. 19-30.
16. MCENTEE, W. J.; CROOK, T. H. «Age-associated memory impairment: a role for catecholamines». *Neurology*, 40 (1990), p. 526-530.
17. BROZOUSKI, T. J. [et al.]. «Cognitive deficits caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkeys». *Science*, 205 (1979), p. 929-931.
18. ARNSTEN, A. F. T.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. «Alpha-2-adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates». *Science*, 230 (1985), p. 1272-1276.
19. MCENTEE, W. J.; MAIR, R. G. «Memory enhancement in Korsakoff's psychosis with clonidine: further evidence for a noradrenergic deficit». *Ann. Neurol.*, 7 (1980), p. 466-470.
20. PUJOL, J. [et al.]. «Biological significance of iron-related magnetic resonance imaging changes in the brain». *Arch. Neurol.*, 49 (1992), p. 711-717.
21. MCGEER, P. L.; MCGEER, E.; SUZUKI, J. S. «Aging and extrapyramidal function». *Arch. Neurol.*, 34 (1977), p. 33-35.
22. MANN, D. M. A., YATES, P. O. «The effects of ageing on the pigmented nerve cells of the human locus caeruleus and substantia nigra». *Acta Neuropathol.*, 47 (1979), p. 93-97.
23. PUJOL, J. [et al.]. «Reduction of the substantia nigra with and motor decline in aging and Parkinson's disease». *Arch. Neurol.* (1992). [En premsa]
24. KERSTÉZ, A. [et al.]. «Periventricular and subcortical hiperin-

- tensities on magnetic resonance imaging». *Arch. Neurol.* 45 (1988), p. 404-408.
25. HACHINSKI, V. C.; POTTER, P.; MERSKEY, H. «Leuko-araiosis». *Arch. Neurol.*, 44 (1987), p. 21-23.
26. JUNQUÉ, C. [*et al.*]. «Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing». *Arch. Neurol.*, 47 (1990), p. 151-156.

---

## 10. L'ESTIMULACIÓ POSTNATAL I L'ENRIQUIMENT AMBIENTAL PODEN REDUIR L'IMPACTE DE L'ESTRÈS I PREVENIR ELS DÈFICITS COGNITIVS I NEURALS ASSOCIATS AMB L'ENVELLIMENT EN RATES

---

Pilar Ferré<sup>1</sup>, Rosa M. Escorihuela<sup>1</sup>, Albert Fernández-Teruel<sup>1</sup>,  
Joan Francesc Núñez<sup>1</sup>, Ernesto García<sup>1</sup>, Berta González,<sup>2</sup>  
Bernardo Castellano<sup>2</sup> i Adolf Tobeña<sup>1</sup>

### 10.1. GENÈTICA I DEMÈNCIA D'ALZHEIMER

---

En aquest segle, l'esperança mitjana de vida dels humans ha augmentat notablement. Així, mentre que pel 1900 era prop de la cinquantena, ara ja supera de llarg els 70 anys als països industrialitzats (Olshansky *et al.*, 1990; Piel, 1993). Els grans avenços biomèdics, amb el desenvolupament de mètodes preventius i les aplicacions tecnològiques que han fet possible el guariment definitiu d'algunes malalties o bé el tractament pal·liatiu en d'altres, juntament amb l'increment de la qualitat de vida, en són la causa. Però com a contrapartida, les demències fan estralls en la gent gran, disminueixen la qualitat de vida i provoquen morts prematures. Arreu, un gran nombre d'individus presenten deterioraments

---

1. Unitat de Psicologia Mèdica. Departament de Farmacologia i Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra.

2. Unitat d'Histologia. Departament de Biologia Cel·lular i Fisiologia. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra.

de les funcions mentals abans d'hora i la malaltia d'Alzheimer, tota sola, és la responsable d'un 70 % dels casos d'envelliment patològic.

Els malalts amb demència d'Alzheimer perden la memòria i d'altres funcions cognitives, tenen alteracions emocionals i s'immergeixen en un declivi progressiu i incapacitant fins a perdre tota autonomia. Les primeres observacions neuropatològiques indicaren que els cervells dels malalts d'Alzheimer presentaven cúmuls neurals i plaques senils que contenien elements neuronals degenerats (axons, dendrites) juntament amb dipòsits d'unes proteïnes: les  $\beta$ -amiloides (Katzman, 1986). Aquesta troballa dirigí la recerca cap a l'estudi dels mecanismes biològics que intervenen en l'expressió d'aquestes proteïnes  $\beta$ -amiloides.

Així, mentre que una forma de la malaltia d'Alzheimer, d'aparició primerenca, sembla estar relacionada amb un gen situat al cromosoma 14 que encara no ha estat identificat, les investigacions d'una altra forma hereditària i poc comuna, que es manifesta abans dels 60 anys, han dut a la descoberta d'una mutació en el gen de la  $\beta$ -amiloide situat al cromosoma 21. Altres formes més freqüents i d'aparició tardana poden estar relacionades amb gens del cromosoma 19 (Selkoe, 1993).

Molt recentment l'equip d'Allen Roses de la Duke University Medical Center de Carolina del Nord (Corder *et al.*, 1993) ha descobert que l'acumulació anormal i exagerada de proteïnes  $\beta$ -amiloides, juntament amb material neuronal degenerat, està associada amb la presència d'una variant de la proteïna transportadora del colesterol, l'Apolipoproteïna E4 (ApoE4). El gen de l'ApoE4 també és situat al cromosoma 19. Els experiments del grup de Roses indiquen que segons quina sigui la dosi genètica de l'ApoE4, el risc de patir la malaltia d'Alzheimer augmenta molt i l'edat en què apareix pot disminuir des dels 84 fins als 68 anys. Així, en un estudi fet amb 42 famílies que presentaven la varietat tardana de la malaltia (la més comuna), l'equip de la Duke descobrí que el risc de tenir-la era d'un 20 % per als individus sense l'al·lel ApoE4 en cap dels 2 cromosomes, i que augmentava progressivament per als individus heterozigots (amb l'al·lel en 1 cromosoma) i homozigots (en tots 2 cromosomes), fins a un 90 % de possibilitats. Aquestes investigacions han revolucionat la recerca de la malaltia d'Alzheimer i actualment el grup de Carolina del Nord intenta generalitzar aquells resultats a poblacions humanes molt més

grans. Si es confirmen, serà possible diagnosticar precoçment alguns casos de la forma tardana de la malaltia per la presència de l'ApoE4.

## 10.2. REACTIVITAT EMOCIONAL I ENVELLIMENT CEREBRAL

---

A més a més dels avenços en el coneixement de la important contribució genètica en l'aparició i desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer i d'altres demències, des de diversos camps de recerca s'ha intentat esbrinar el paper que poden tenir possibles factors addicionals. Així, s'ha treballat en l'àrea de les deficiències alimentàries, de les alteracions metabòliques i endocrines i s'ha estudiat també la influència dels successos estressants al llarg de la vida dels individus (Sapolsky, 1992).

Ací ens centrarem en el darrer aspecte, és a dir, en l'anàlisi de les propietats de l'estrès com a inductor de reaccions hormonals i conductals, que poden ésser lesives per a les neurones del cervell situades en àrees importants per a les capacitats cognitives (Sapolsky, 1992). Primer ens ocuparem de les respostes biològiques provocades pels esdeveniments aversius, i detallarem la seqüència de reaccions hormonals implicades. Després repassarem l'evidència que indica que aquelles reaccions es modifiquen durant el procés d'envelliment. Finalment, presentarem alguns treballs fets amb rates de laboratori, que suggereixen que el manteniment (o l'excessiva duració o cronicitat) d'aquelles reaccions inicials davant l'estrès, pot comportar conseqüències negatives fins al punt de provocar disfuncions prematures de les cèl·lules cerebrals.

Tot i que treballarem amb dades de diversos grups, en alguns punts d'aquest apartat inclourem també resultats obtinguts al nostre laboratori, per il·lustrar la validesa dels models animals que es presentaran.

### 10.2.1. *Les reaccions d'emergència*

Quan els organismes perceben algun esdeveniment que amenaça el seu equilibri, enguagen ràpidament una sèrie de reaccions que tenen l'objectiu de mobilitzar les reserves energètiques vers els

teixits que les poden necessitar, alhora que paralitzen altres processos fins que la situació crítica es normalitza.

Pel que fa al sistema endocrí, es posen en marxa una sèrie de reaccions en cadena, que impliquen la síntesi i l'alliberament de diverses hormones en diferents àrees cerebrals (l'hipotàlem i la hipòfisi, essencialment) i en algunes regions perifèriques, com les glàndules adrenals. La seqüència principal consisteix en l'activació de l'anomenat *eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal* (eix HPA, vegeu la figura 1) que, molt breument, funciona de la manera següent: la sensació d'alerta inicial fa que l'hipotàlem sintetitzi l'hormona alliberadora de corticotropina (CRF), la qual genera l'alliberament de l'hormona adrenocorticotròpica (ACTH) des de la hipòfisi al torrent sanguini. Quan l'ACTH arriba a les glàndules adrenals situades damunt dels ronyons (les tercers protagonistes de la cadena), inicien la secreció dels *corticosteroides* o *glucocorticoides*. Els més característics són la corticosterona en rates de laboratori i el cortisol en micos i humans.

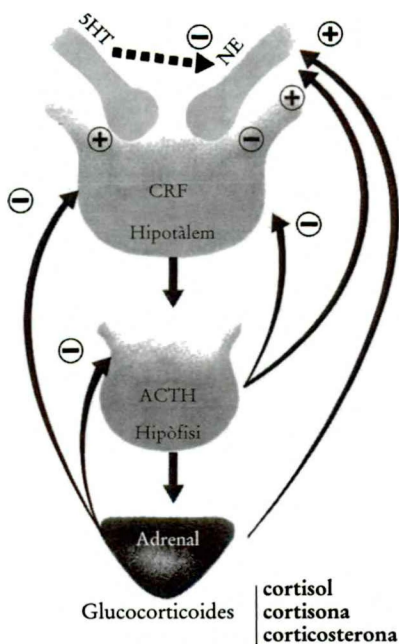


FIGURA 1. Eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal.



La funció dels corticosteroides consisteix a fer convergir els sistemes fisiològics vers una colla de reaccions que, en últim terme, han de facilitar la fugida ràpida o la lluita agressiva contra l'agent amenaçador. Per tal d'obtenir el màxim rendiment, es mobilitzen les reserves energètiques (els dipòsits de sucres i greixos), s'incrementen les capacitats cardiovasculars i pulmonars (augmenta la freqüència cardíaca i la vasodilatació dels bronquis), al mateix temps que es produeix la immunosupressió i s'aturen els processos digestius i les reaccions anabòliques, com la síntesi d'hormones del creixement i sexuals.

Un cop al torrent sanguini, els corticosteroides són transportats als òrgans perifèrics i al cervell, on actuaran sobre diverses estructures. Una d'elles, l'hipocamp, és especialment rellevant per als processos neurals que fan possible l'aprenentatge i la memòria. En aquesta regió hi ha una gran densitat de receptors per als glucocorticoides, que s'encarreguen de regular —mitjançant un sistema de retroalimentació negativa— els nivells d'aquelles hormones en sang. Així, una altra funció dels glucocorticoides seria —mitjançant els receptors situats en l'hipocamp i també al mateix hipotàlem— bloquejar les reaccions que han dut al seu alliberament (s'aturaria, per tant, l'alliberament de CRF i ACTH) (De Kloet i Reul, 1987). Aquest sistema de retroalimentació negativa constitueix un mecanisme molt important per a controlar l'activitat de l'eix.

Un exemple de reaccions en situacions d'emergència el tenim en les respostes fisiològiques desencadenades quan les rates de laboratori s'enfronten a situacions de conflicte experimental. Una de les situacions on vam estudiar aquesta resposta és l'aprenentatge d'evitació activa en dos sentits. En aquesta tasca, l'animal ha d'aprendre a evitar un xoc elèctric saltant a l'altre compartiment d'una gàbia llançadora (figura 2A). L'arribada imminent del xoc és anunciada per una llum i un to, de manera que la resposta correcta que permetrà evitar el xoc consisteix a canviar de compartiment mentre els indicadors emeten el senyal. En els primers assaigs l'ansietat té un paper fonamental. Així ho indica el fet que els fàrmacs ansiolítics i ansiogènics poden millorar o empitjorar, respectivament, l'execució inicial dels animals. A la taula I es mostren aqueixos efectes, que faciliten o empitjoren l'execució, sobre el nombre d'evitacions, d'algunes benzodiazepines ansiolítiques (l'alprazolam, diazepam i adinazolam) i de substàncies ansiogèniques que actuen també sobre els receptors benzodiazepínic, com el FG 7142 o el Ro 15-4513 (Fernández-Teruel *et al.*, 1991).

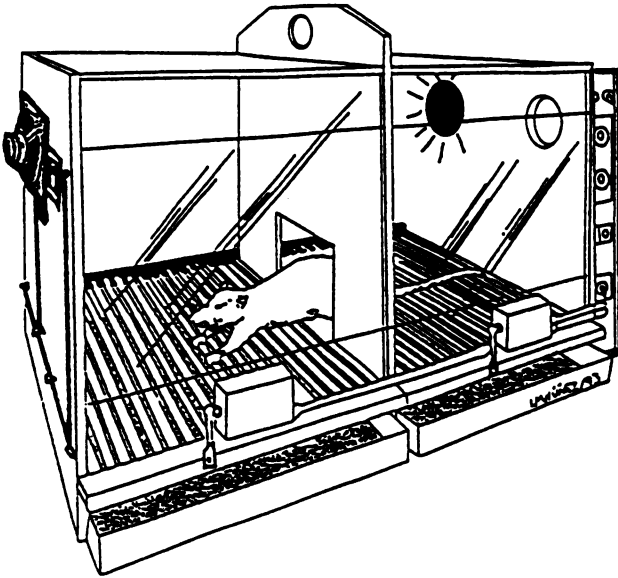


FIGURA 2A. Gàbia d'evitació activa en dos sentits (tret d'Escorihuela *et al.*, 1994a).

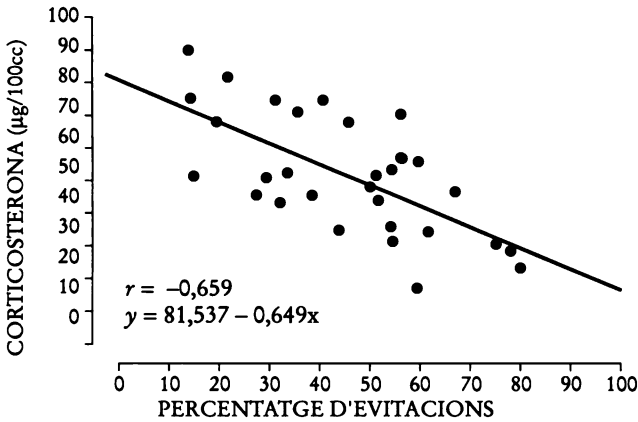


FIGURA 2B. Relació inversa entre els nivells plasmàtics de corticosterona (eix Y) i el percentatge d'evitacions en una sessió de 40 assaigs (tret de Boix *et al.*, 1992).

TAULA I

Validació psicofarmacològica de l'adquisició de l'evitació activa en dos sentits com un model d'ansietat. Efecte de substàncies ansiolítiques i ansiogèniques (tret de Fernández-Teruel *et al.*, 1991)

	<i>Dosi mg/kg</i>	<i>Evitacions totals</i> $\bar{X} \pm ES$
<b>ANSIOLÍTICS</b>		
Vehicle	—	4,9 ± 1,1
Pentobarbital	1,25	4,4 ± 1,7
Pentobarbital	2,5	6,6 ± 3,0
Pentobarbital	5,0	12,4 ± 2,6*
Vehicle	—	14,7 ± 2,9
Alprazolam	1,0	21,8 ± 4,7
Alprazolam	1,25	25,2 ± 4,3*
Alprazolam	1,5	23,1 ± 2,3
Diazepam	2,0	14,3 ± 4,4
Diazepam	4,0	31,2 ± 1,3*
Vehicle	—	14,4 ± 2,7
Adinazolam	1,0	14,0 ± 2,7
Adinazolam	2,0	19,8 ± 4,1
Adinazolam	4,0	19,3 ± 3,4
Adinazolam	6,0	27,9 ± 1,6*
<b>ANSIOGÈNICS</b>		
Vehicle	—	16,5 ± 3,7
Ro 15-4513	2,0	16,8 ± 4,5
Ro 15-4513	5,0	13,4 ± 3,4
Ro 15-4513	10,0	3,2 ± 1,0*
Vehicle	—	23,8 ± 3,0
FG 7142	5,0	6,6 ± 1,5*
FG 7142	10,0	4,0 ± 1,4*
FG 7142	15,0	8,7 ± 3,5*

\*  $p < 0,05$  (Prova de Duncan)

Doncs bé, utilitzant aquest mateix model vam observar que el conflicte experimental provocava importants increments en els nivells plasmàtics de corticosterona. Increments que correlacionaven

negativament amb el rediment, de manera que en les rates que havien fet menys respostes d'evitació en una sessió completa de 40 assaigs, els nivells de corticosterona eren més elevats, mentre que les rates que havien evitat més xocs (que havien resolt millor, per tant, el conflicte) mostraren nivells hormonals inferiors (figura 2B) (Boix *et al.*, 1992).

Resultats paral·lels en humans havien estat descrits per Holger Ursin, Eivind Baade i Seymour Levine (1978), en estudiar els augments de cortisol en un grup de 72 soldats durant els 11 primers salts d'un procediment d'entrenament per a saltar en paracaigudes (figura 3). Les mesures es prenen immediatament abans i 20 minuts després del salt (indicades per les barres esquerra i dreta, respectivament, en cada salt en la figura 3). Tal com passà amb les rates durant l'adquisició de l'evitació activa, les pujades de cortisol disminuïren a mesura que els soldats perdien la por a saltar, és a dir, amb la resolució correcta de la tasca. De manera que, al cinquè salt, ja no hi havia diferència amb els nivells de cortisol basals.

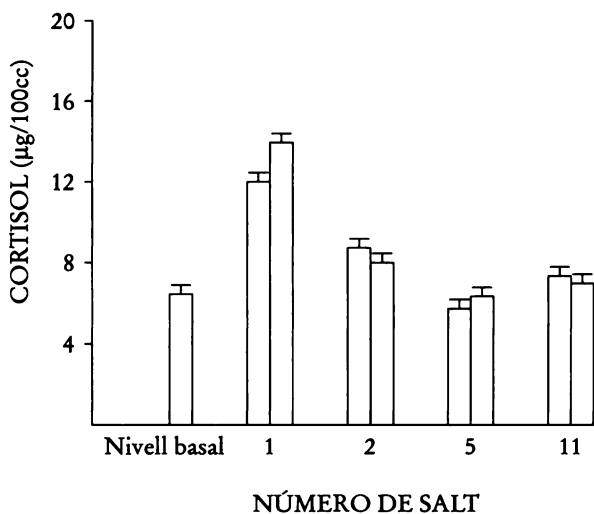


FIGURA 3. Nivells plasmàtics de cortisol en soldats paracaigudistes. Al cinquè salt ja no s'observa diferència amb el nivell basal (tret d'Ursin *et al.*, 1978).

Aquest conjunt de reaccions, que constitueixen una resposta adaptativa en situacions d'emergència, pot arribar a ser lesiu si l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal és activat massa sovint i amb molta

intensitat. Per exemple, les llagues d'estómac que pateixen persones sotmeses a pressures psicològiques importants podrien ser conseqüència de les alteracions dels processos digestius provocades per aquelles reaccions fisiològiques (Wolf i Wolff, 1947; Ader, 1979). Altres exemples són la hipertensió induïda per l'estrès o el risc més gran d'emmalaltir que té l'organisme per la vulnerabilitat immunològica (immunosupressió) que pot acompanyar la prolongació dels estats d'ansietat severa (Sapolsky, 1991). Així doncs, resulta que si bé la resposta hormonal en situacions d'emergència és vital per a l'afrontament de perills passatgers, pot provocar, també, disfuncions greus si és activada en excés o si l'organisme és incapaç de suspendre-la en el moment adequat. Per tant, davant del risc que comporta una exposició continuada a nivells elevats de glucocorticoides, s'entén la importància del mecanisme de retroalimentació negativa, pel qual s'inhibeix l'ulterior alliberament de CRF i ACTH, un cop l'organisme percep que la situació amenaçadora ha desaparegut.

### 10.2.2. *Envelliment i fisiologia de l'emergència*

Els animals vells són més espantadissos i porucs que els joves. És a dir, situacions que en l'individu jove no generen sensacions de perill, en el vell poden ésser percebudes com a molt crítiques. Amb l'envelliment augmenten, per tant, les oportunitats de patir situacions aversives i de sentir-se amenaçat. Amb la qual cosa, també ho fa el nombre de respostes fisiològiques d'emergència.

Les investigacions fetes amb rosegadors vells demostren que, si bé el funcionament bàsic de l'eix HPA no canvia, sí que hi ha modificacions importants en els nivells basals de corticosterona (en absència d'estrès), en la durada de les reaccions hormonals i en el nombre de receptors per als glucocorticoides a l'hipocamp.

Pel que fa als nivells basals, en un treball de revisió recent, Robert Sapolsky (1992) agrupà els experiments on es mesuraven els nivells de corticosterona de rates joves i velles (vegeu la figura 4) durant el dia i la nit (ja que, en condicions basals, la secreció d'aquesta substància presenta oscil·lacions dia-nit) i comprovà que, en la majoria de casos, els nivells d'hormona eren 4 vegades superiors en les rates velles (representades per les barres ratllades a la figura). Això, si l'estudi s'havia fet de dia. Si l'experiment s'havia fet de nit, la diferència es doblava.

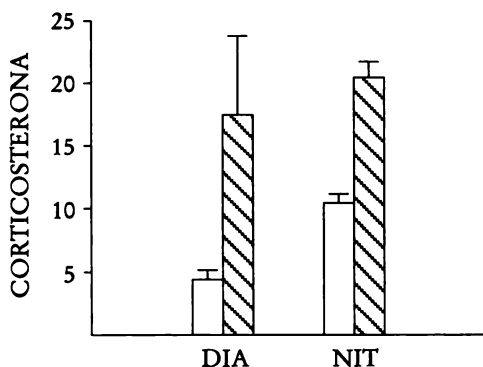


FIGURA 4. Mitjana $\pm$ ES dels nivells de corticosterona en rates joves (barres blanques) i velles (barres ratllades). En les rates velles, aquest nivell basal és superior, tant durant el dia com a la nit (tret de Sapolsky, 1992).

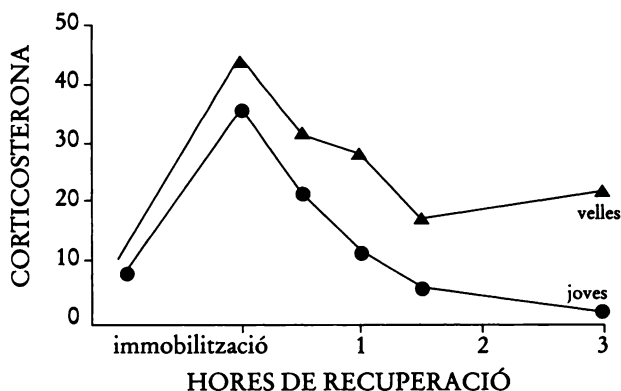


FIGURA 5. Variacions en els nivells de corticosterona plasmàtica produïdes per la immobilització, en rates joves i velles. Tres hores després de la immobilització els animals velles presenten nivells molt més elevats que els joves (tret de Sapolsky, 1992).

Quant a la durada de la reacció de l'eix HPA, es determinà mesurant les concentracions plasmàtiques de les hormones, en diversos moments després d'un episodi estressant. Sapolsky *et al.*, (1992) intentaren esbrinar si hi havia diferències entre rates joves i velles en aquella reacció. Per això, van immobilitzar-les durant 60 minuts (procediment habitual per produir estrès en animals de laboratori) i a continuació van mesurar la corticosterona a inter-

vals de 60 minuts. En la figura 5 es veu com les rates velles mantenen nivells alts en circulació 3 hores després d'haver acabat la immobilització, mentre que les rates joves havien retornat als nivells basals (immediatament anteriors a l'inici de l'estrès) al cap d'1 hora i mitja.

Pel que fa al tercer aspecte que, com hem dit al principi, es modifica amb l'edat —el nombre de receptors per als glucocorticoides—, s'ha vist que, en els animals vells, es produeix una pèrdua en diverses àrees de l'hipocamp (figura 6), que en alguns casos arriba a ser del 50 % (Sapolsky, 1992). A més a més, sembla que aquesta disminució en el nombre de receptors és selectiva per a l'hipocamp, i no apareix en altres zones com l'amígdala, l'hipotàlem o el còrtex.

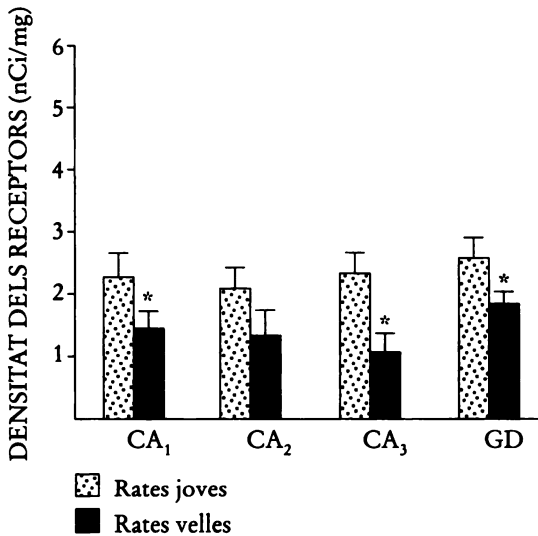


FIGURA 6. Densitat dels receptors de glucocorticoides en l'hipocam de rates joves i velles distribuïda en diverses regions: capes CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub>, CA<sub>3</sub> i gir dentat (tret de Sapolsky, 1992).

Quan a la resposta endocrina, els organismes vells es caracteritzen, doncs, per una major vulnerabilitat a veure amenaçat el seu equilibri, per una major concentració de corticosteroides en situació basal, per una major dificultat per a acabar amb la reacció d'e-

mergència un cop ha desaparegut l'estímul amenaçador i per un menor nombre de receptors hipocampals per als glucocorticoides.

### 10.2.3. *Els glucocorticoides poden lesionar les neurones*

Cada cop sembla més clar que l'exposició perllongada als corticosteroides té efectes nocius que condueixen a la mort neuronal i a l'augment de reactivitat glial a l'hipocamp, 2 processos característics de l'envelliment. A més a més, en aqueixes condicions disminueix la capacitat de les neurones hipocampals per a resistir agents tòxics o manipulacions traumàtiques que produeixen degeneració neural, com la hipòxia-isquèmia o les convulsions exitotòxiques (Sapolsky *et al.*, 1986). Això ha portat a pensar que els nivells alts perllongats d'aquestes substàncies podrien accelerar la pèrdua neuronal durant l'envelliment i augmentar la severitat dels dèficits neurològics induïts per agents tòxics.

Sapolsky (1990) intentà avaluar quins eren els efectes dels nivells elevats de corticosteroides, administrats externament, en l'hipocamp de micos. Per comprovar-ho, implantà a 4 micos una càpsula que alliberava quantitats molt petites, però constants, de cortisol en un dels hipocamps i una càpsula de control a l'hipocamp contralateral (en 2 dels micos, la càpsula de cortisol s'introduí en l'hipocamp dret i en els altres 2, en l'esquerre). Un any després, els hipocamps que havien rebut cortisol tenien les capes cel·lulars desorganitzades i s'hi detectaren neurones atrofiades amb arbres dendrítics molt poc brancuts.

En altres treballs dedicats a l'hipocamp, a més a més d'avaluar els efectes lesius dels corticosteroides utilitzant mesures morfològiques, s'ha intentat comprovar si també hi ha canvis en els marcadors electrofisiològics de l'envelliment. Un d'aquests estudis el feren Steven Kerr i els seus col·laboradors (1991), i avaluaren l'activitat elèctrica, és a dir, la resposta funcional, de les neurones hipocampals, en rates velles i joves que prèviament havien estat sotmeses a llargs períodes d'estrès. Així, els animals van passar per un entrenament de 6 mesos en l'adquisició de l'evitació activa en dos sentits (la qual, com hem vist anteriorment, pot comportar un important nivell d'ansietat per als animals), procediment que incrementava els nivells de corticosterona en plasma. Els resultats indicaren que la funció neural hipocampal en els animals velles, i



també en els animals joves sotmesos a estrès, era inferior a la detectada en les rates joves no sotmeses a l'estrès. Però també demostren que els llargs períodes d'estrès provocaven mort neuronal incrementada en les rates velles i no així en les rates joves. A la figura 7, pot observar-se una disminució en la densitat de neurones piramidals a l'hipocamp de rates velles: xifres de mort neuronal incrementades per l'estrès que només apareixen en aquestes rates. Els autors conclogueren que, si bé el funcionament de les neurones ja pot quedar malmès a causa d'episodis greus soferts en etapes juvenils, en edats més avançades aqueixos episodis poden provocar la mort de cèl·lules nervioses. La qual cosa indica que els individus vells es mostren més sensibles que els joves a les accions neurodegeneratives de l'estrès crònic.

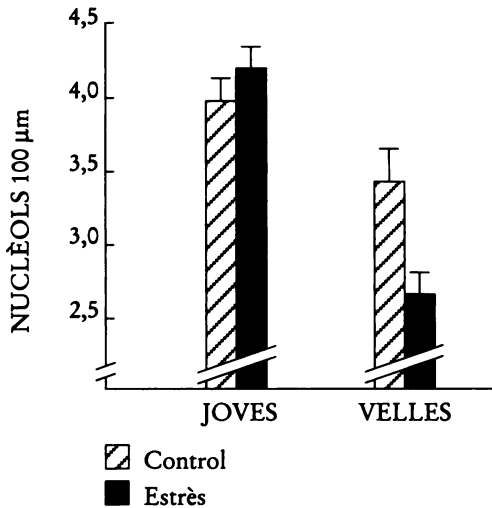


FIGURA 7. Densitat de les neurones piramidals a l'hipocamp en animals joves i vells, de control i sotmesos a estrès crònic. Únicament en les rates velles s'observa una mort neuronal incrementada (Kerr *et al.*, 1991).

### 10.3. ESTUDIS EXPERIMENTALS SOBRE EL DETERIORAMENT DE LES CAPACITATS COGNITIVES

---

A més a més de l'estudi de les alteracions morfològiques i fisiològiques durant l'envelliment, hi ha una altra sèrie de treballs

que han intentat abordar el problema des del punt de vista conductal. Amb aqueixa finalitat s'han elaborat models que s'han centrat, bàsicament, en l'estudi del deteriorament de les capacitats cognitives.

Una de les estratègies que s'ha emprat ha estat el desenvolupament de paradigmes per avaluar l'orientació-desorientació espacial. Un exemple de procediment d'aquest tipus el constitueix un treball (Beatty, 1988) en què es comparava l'execució de dones joves i velles: els subjectes havien de planejar i executar la ruta més eficient (mesurada per la longitud de la trajectòria recorreguda) per reunir una colla de productes que s'havien especificat prèviament. La prova es feia en dues situacions diferents: *a*) en un supermercat habitual, i *b*) en un supermercat nou, que se'ls deixava explorar durant un període curt de temps. Les trajectòries de les dones joves foren semblants en els dos tipus de supermercats, és a dir, resultaren ser igualment eficients en els dos escenaris. En canvi, les trajectòries de les dones velles foren més llargues en el supermercat nou que en l'habitual, és a dir, els costà més d'orientar-se en un territori pràcticament desconegut.

En els animals de laboratori, els paradigmes més utilitzats han estat els laberints on han d'aprendre i recordar quin és el camí correcte (prèviament fixat per l'experimentador), per arribar a aconseguir una recompensa (menjar o beguda) o l'acabament d'un xoc (Rawlins i Deacon, 1993). L'interès per a avaluar la capacitat d'aprenentatge dels animals vells (sobretot en tasques espacials deriva de troballes que han fet pensar en l'hipocamp com una àrea molt implicada en l'orientació espacial dels animals (O'Keefe i Nadel, 1978). Així, s'ha desenvolupat un model, el *Morris water test*, que consisteix en una piscina rodona plena d'aigua on l'animal, per escapar, ha de trobar una plataforma que està submergida. Per a aconseguir-ho, s'ha d'ajudar de senyals contextuais externs a l'aparell: elements espacials ben perceptibles com finestres, portes i fotografies penjades a les parets (Stewart i Morris, 1993). En un treball realitzat per Rapp *et al.* (1987) comprovaren que, quan els animals eren entrenats per aprendre a localitzar una plataforma que no estava submergida, no hi havia diferències entre els joves i els velles, però si es submergia la plataforma i es col·locava en un lloc diferent de la piscina, els animals vells tenien més dificultat per a aprendre a localitzar la plataforma en la nova posició.

#### 10.4. PREVENCIÓ DEL DECLIVI COGNITIU I NEURAL: ESTIMULACIÓ POSTNATAL I ENRIQUIMENT AMBIENTAL

---

Un cop comprovat que en la malaltia d'Alzheimer hi havia alteracions de diversos sistemes de neurotransmissió cerebral, s'engegà una recerca intensíssima de tractaments curatius i preventius de tipus essencialment farmacològic. D'altra banda, una altra línia d'atac ha evidenciat la capacitat de determinats tractaments d'estimulació precoç per prevenir l'aparició de dèficits cognitius i degeneració neural associats a l'edat. D'aquests tractaments (l'enriquiment ambiental i l'estimulació postnatal) i dels seus efectes beneficiosos, ens n'ocuparem seguidament.

##### 10.4.1. *L'enriquiment ambiental*

Ja en el segle XIX van aparèixer una sèrie de treballs que avaluaren els efectes de l'experiència en l'organització cerebral, encara que les primeres dades publicades sobre els efectes neuroanatòmics de l'enriquiment ambiental daten del 1962 (Rosenzweig *et al.*, 1962). En aqueixos treballs el procediment bàsic consistia a situar grups d'animals (8-12 si eren rates, 15-20 si eren ratolins) en gàbies grans durant un període que variava de setmanes a mesos (figura 8). En les gàbies hi havia objectes en diferents llocs (joguines, estructures metàl·liques que formaven escales, etc.) que es canviaven diàriament, o dia sí, dia no. A partir d'aquests primers estudis, se n'han fet molts altres, i s'han introduït canvis en la durada del procediment d'enriquiment, el tipus d'estimulació, el nombre d'animals col·locats a la gàbia, etc. Però en tots ells els resultats han indicat, bàsicament, que l'enriquiment ambiental produeix modificacions morfològiques i neuroanatòmiques, en diverses àrees de l'SNC. Així, hi ha un augment en el pes de l'escorça cerebral (l'efecte es constata sobretot en l'escorça occipital) i un increment en el nombre de cèl·lules glijals. També hi ha un augment en el nombre i grandària de les branques dendrítiques en algunes àrees visuals. S'observa, també, una major densitat d'espines dendrítiques. En les sinapsis, s'ha detectat un augment en la grandària de les espines i del nombre total i l'àrea de contactes sinàptics, sobretot en l'hipocamp i el cerebel (Rosenzweig *et al.*, 1972).

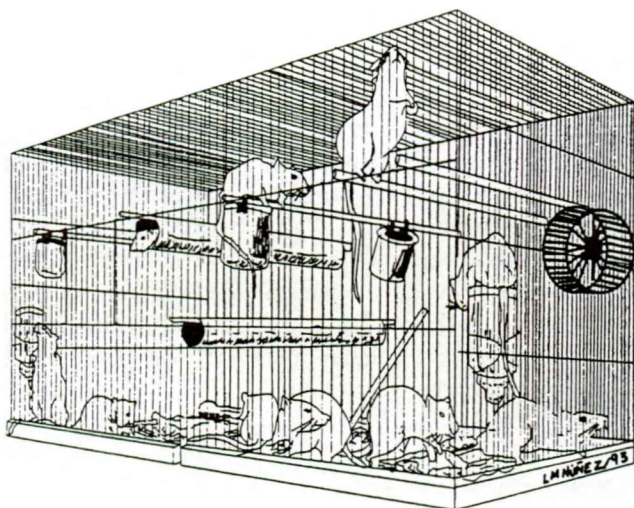


FIGURA 8. Gàbia d'enriquiment ambiental (treta d'Escorihuela *et al.*, 1994a).

Recentment s'ha descrit que el nombre de receptors per als glucocorticoides a l'hipocamp augmenta amb l'enriquiment, cosa que va acompanyada d'una disminució del nivell de corticosteroides circulants (Sapolsky, 1993). Aquest resultat podria explicar l'efecte beneficiós del tractament pel que fa a la prevenció dels dèficits lligats a l'envelliment, ja que s'atenua l'efecte nociu d'una exposició perllongada a aquelles hormones.

Pel que fa als efectes d'aquell tractament en paràmetres conductuals, alguns resultats han mostrat que els animals enriquits són superiors en tasques d'aprenentatge espacial (Renner i Rosenzweig, 1987). A més a més, aquesta millora es manté a llarg termini, de manera que encara s'ha observat 300 dies després d'haver finalitzat el període d'enriquiment (Denenberg *et al.*, 1968). D'altra banda, algunes dades obtingudes al nostre laboratori (Escorihuela *et al.*, 1994) ens han fet pensar que l'enriquiment tindria efectes en l'emotivitat dels animals. Així, en una «taula de forats» (figura 9A), que és una situació experimental on es mesura l'activitat exploratòria dels animals, s'observà que el grup d'animals enriquits passà més temps explorant els forats que els no tractats (taula II). En una altra prova que s'usa per avaluar l'ansietat dels animals, el *laberint elevat en creu* (figura 9B), el

grup enriquit mostrà més activitat en els braços oberts de l'aparell (mesura usada tradicionalment com a índex de l'emotivitat els animals, taula II). També es veié que aquests mateixos subjectes realitzaren un major nombre d'evitacions (i resoleren per tant amb més èxit el conflicte) en la tasca d'adquisició de l'evitació activa en dos sentits (taula II). Aquests resultats, junt amb els efectes neuroanatòmics de l'enriquiment, ens feren pensar que en les accions a llarg termini d'aquest tractament podria intervenir-hi una reducció de l'emotivitat.

TAULA II

Efectes de l'enriquiment ambiental en la conducta de les rates en tasques relacionades amb l'exploració i l'emotivitat

	<i>LABERINT ELEVAT EN CREU</i>	<i>TAULA DE FORATS</i>	<i>ADQUISICIÓ DE L'EVITACIÓ ACTIVA</i>
	<i>Entrades en braços oberts</i>	<i>Temps d'exploració</i>	<i>Nombre d'evitacions</i>
Grup de control	4,1 ± 0,5	6,6 ± 1,4	47,9 ± 5,3
Grup enriquit	5,9 ± 1,1	16,4 ± 4,3*	61,4 ± 3,2*

\*  $p < 0,05$  c/ Grup de control

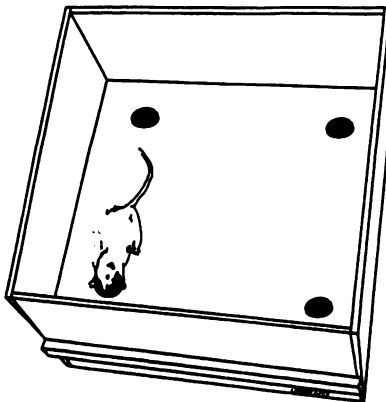


FIGURA 9A. Taula de forats (treta d'Escorihuela *et al.*, 1994a).

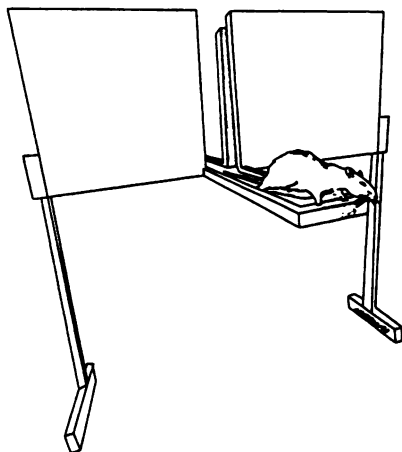


FIGURA 9B. Laberint elevat en creu (tret d'Escorihuela *et al.*, 1994a).

#### 10.4.2. L'estimulació postnatal

Un altre tractament que ha mostrat efectes beneficiosos a llarg termini ha estat l'estimulació tàctil i cinèsica (estimulació postnatal). De fet, ha constituït un tractament d'elecció (combinada amb estímuls visuals, auditius o socials; Kramer i Pierpont, 1976; Scarr-Salapatch i Williams, 1973) per a prevenir possibles dificultats en l'aprenentatge i alteracions conductals en infants prematurs. Malgrat usar procediments diferents (alguns autors s'han centrat en l'administració, diverses vegades al dia, de carícies a la cara, extremitats i esquena dels infants, Solkoff *et al.*, 1969; mentre que d'altres han introduït, a més a més, flexions de cames i braços, Field *et al.*, 1986), els resultats dels diversos treballs han indicat que els infants estimulats són més actius, que guanyen pes més de pressa (Solkoff *et al.*, 1969; Field *et al.*, 1986), que estan més temps desperts i que mostren índexs més alts d'habitució i orientació, així com de maduració motora i conductal que no pas els no manipulats (Field *et al.*, 1986). A més a més, s'ha vist que aquests efectes persisteixen, com a mínim, durant els primers 8 mesos de vida (Field *et al.*, 1986).

El 1988 un equip d'investigadors de la McGill University de Mont-real (Meaney *et al.*, 1988), administrà tractaments d'estimulació tàctil i cinèsica a rates de laboratori durant el període d'alletament (estimulació postnatal). Aquesta manipulació retardava la mort de les

neurones hipocampals i l'aparició de dèficits d'aprenentatge i de memòria en rates velles, en un dels tests espacials usats per avaluar aquests paràmetres (el *Morris water test*). Els animals vells trigaven més temps i recorrien més distància que els animals joves abans de trobar regularment la plataforma de seguretat. En canvi, els animals vells que havien rebut estimulació tàctil i cinèsica durant l'al·letament, es comportaven com les rates joves (figura 10). D'altra banda, les rates velles mostraven hipersecreció i una pèrdua de receptors de glucocorticoides i de neurones a l'hipocamp, mentre que, en els animals estimulats, no hi havia hipersecreció de glucocorticoides i s'observava una disminució de mort neuronal a l'hipocamp. Els autors hipotetitzaren que aquests efectes de l'estimulació postnatal provindrien d'una menor exposició als glucocorticoides al llarg de tota la vida dels animals.

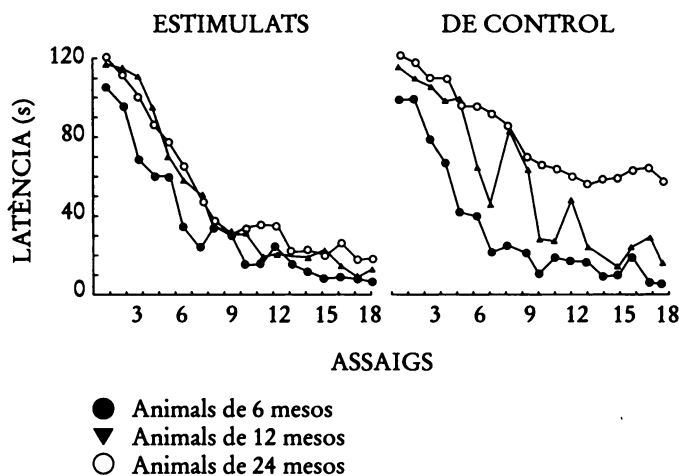


FIGURA 10. Latència (en segons) en trobar la plataforma en grups d'animals de control i estimulats postnatalment. Hi ha una diferència entre l'execució dels animals estimulats i no estimulats de 24 mesos ( $p < 0,05$ , test de Duncan).

De fet, aquests mateixos autors i d'altres també, han descrit els efectes del tractament d'estimulació en l'eix HPA. D'una banda, els animals estimulats mostren nivells basals de corticosterona més baixos que els no tractats (figura 4, Meaney *et al.*, 1987). I, a més a més, el retorn a la línia basal després dels increments produïts per estrès (ex.: immobilització) és més ràpid en els animals estimulats (figura 5,

Meaney *et al.*, 1991), la qual cosa indica que es recuperen més aviat. Aquests efectes són just el contrari del que passa en l'envelliment: en les rates velles les concentracions de corticosterona basals són més elevades i hi ha una hipersecreció de corticosterona durant la fase de recuperació (quan l'estrès ja ha finalitzat). És a dir, que els animals vells triguen molt més temps a tornar a l'estat basal (Sapolsky, 1992).

L'eficàcia superior dels animals estimulats precoçment per a retornar l'eix HPA al seu funcionament basal després d'un estrès, pot ésser mitjançada per una major sensibilitat de les neurones de l'hipocamp als glucocorticoides circulants i per un major nombre de receptors per als glucocorticoides en aquella àrea. De fet, s'ha comprovat que l'estimulació postnatal produeix un increment en el nombre d'aquells receptors (Sarrieau *et al.*, 1988; Meaney *et al.*, 1989). La importància d'aquests resultats rau en el fet que la disminució en el nombre de receptors per als glucocorticoides comporta un augment de corticoides circulants, unes conductes i reaccions fisiològiques menys adaptatives en situacions estressants i una major probabilitat d'aparició de dèficits neuroanatòmics (mort neuronal incrementada a l'hipocamp) i de dèficits cognitius (d'aprenentatge i memòria) que s'agreuarien amb l'edat. Per tant, un augment en el nombre d'aquells receptors induiria als efectes contraris: el nivell de corticoides circulants seria més baix, i es retardaria l'aparició de problemes d'aprenentatge, dèficits de memòria i mort neuronal a l'hipocamp (Meaney *et al.*, 1987, 1988, 1989, 1991).

Meaney *et al.* (1988) hipotetitzaren que el mecanisme explicatiu dels efectes de l'estimulació postnatal podria ser la reducció permanent de la reactivitat emocional, amb una menor exposició, al llarg de tota la vida de l'animal, a nivells elevats de corticosteroides. És per això que, al nostre laboratori, ens ha interessat estudiar aquesta qüestió, és a dir, mesurar en treballs longitudinals si els animals que han rebut una estimulació postnatal són menys reactius que aquells que no l'han rebuda. Per comprovar-ho, hem estudiat la conducta d'aquests animals en diverses situacions experimentals on s'avalua la reactivitat emocional espontània, la por a la novetat i la capacitat per a resoldre tasques que impliquen un elevat grau de conflicte.

En els dos apartats que segueixen presentarem treballs realitzats en la darrera època al nostre laboratori, amb l'objectiu d'esbrinar si el tractament d'estimulació postnatal té efectes en la reactivitat emocional a llarg termini i si la combinació d'aquesta manipulació amb l'enriquiment ambiental produeix efectes additius. És a dir, si



les millores aconseguides amb cadascun dels tractaments es potencien en ser administrats conjuntament, ja que tots dos mostren, en alguns casos, efectes paral·lels en l'emotivitat que podrien anar lligats a l'expressió dels receptors de glucocorticoides a l'hipocamp.

### 10.5. ESTUDIS RECENTS D'INTERVENCIÓ PRIMERENCA

---

#### 10.5.1. *L'estimulació postnatal en tests d'emotivitat*

El procediment d'estimulació postnatal consistí a agafar les cries i, després de manipular-les molt suaument, col·locar-les en gàbies individuals, on restaven durant 15 minuts, per ésser retornades després amb la seva mare. Aquesta intervenció s'efectuà, cada dia, a la mateixa hora, durant els 22 primers dies de vida dels animals (període d'alletament).

Quan tenien 1 mes de vida, es va fer un primer estudi dels efectes del tractament en un test de *reacció a la manipulació*, on s'avaluà la reactivitat emocional a partir de l'observació de si mostraven resistència a ésser agafats i si intentaven fugir quan l'experimentador els tenia atrapats. Els resultats indicaren que els subjectes estimulats durant els primers dies de vida mostraren una menor reactivitat emocional. Així, cap animal del grup estimulat es resistí a ser afagat, respecte d'un 80 % en el grup no tractat. Un cop agafats, solament el 5 % dels estimulats feien intents de fugida, respecte del 40 % dels no estimulats. Cal destacar que aquests efectes s'han observat en mascles i en femelles i es mantenen en els animals adults.

Una altra situació on l'estimulació postnatal té efectes clarament reductors de la reactivitat emocional és la *hiponeofàgia alimentària*. Es tracta d'un model basat en la inhibició o disminució de la conducta d'ingesta provocada per la por a la novetat. El procediment consisteix a acostumar els animals a menjar durant 1 sola hora, cada dia, al llarg de 15 dies, de manera que es redueix el seu pes al 80 % aproximadament. El dia de la prova, se'ls presenta el seu menjar habitual en una situació nova o també se'ls pot donar menjar nou (p. ex.: xocolata, poma, galetes, etc. Shepard *et al.*, 1982; Bodnoff *et al.*, 1987), per tal d'inhibir encara més la conducta d'ingesta. Aquesta inhibició de la ingesta pot ser revertida amb tractaments que redueixen l'ansietat, com els fàrmacs ansiolítics (She-

pard *et al.*, 1982; Soubrié *et al.*, 1975); al nostre laboratori, per exemple, hem observat que el clordiazepòxid mostra un efecte dosiddependent quan és administrat 30 minuts abans del test. En els animals estimulats precoçment s'observà el mateix fenomen, és a dir, mostraren menys inhibició alimentària que el grup de control, ja que passaren més temps menjant, ingeriren més quantitat d'aliment i trigaren menys temps a menjar que els subjectes no tractats (figura 11), la qual cosa indica que hi ha una disminució en la por a la novetat.

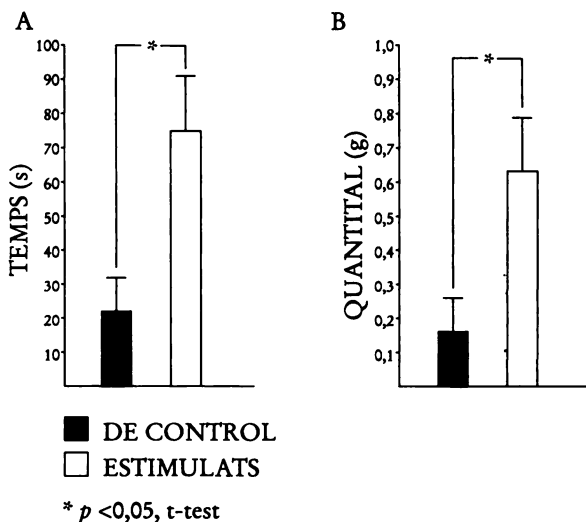
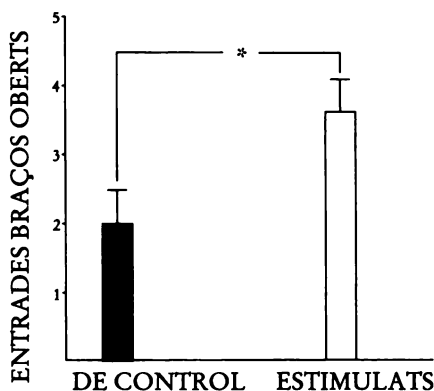


FIGURA 11. A. Temps que els animals passen menjant al test d'hiponeofàgia alimentària; B. Quantitat de menjar ingerida en el mateix test.

Hem obtingut efectes concordants en el *laberint elevat en creu* (Pellow *et al.*, 1985), que és una prova àmpliament utilitzada per mesurar l'ansietat en els rosegadors. L'aparell consta de 2 braços oberts i 2 de tancats, i està aixecat del terra (figura 9B); conté, per tant, 3 elements ansiògens que són l'espai obert, l'alçada i la novetat. És per això que els animals, quan són col·locats en aquesta situació, tendeixen a passar la major part del temps als braços tancats. Els fàrmacs ansiolítics, com les benzodiazepines clàssiques i també els fàrmacs d'acció serotoninèrgica, com la cetanserina i la buspirona, (Chopin i Briley, 1987) augmenten, de manera selectiva, el temps passat en els braços oberts, mentre que els ansiogènics

els disminueixen (Pellow i File, 1986), cosa que indica que el test és sensible a manipulacions de l'estat emotiu dels animals. En aquest model, els nostres resultats indicaren que, efectivament, els animals estimulats mostraven més activitat (més entrades) als braços oberts (figura 12), la qual cosa suggereix novament una reducció en l'emotivitat.



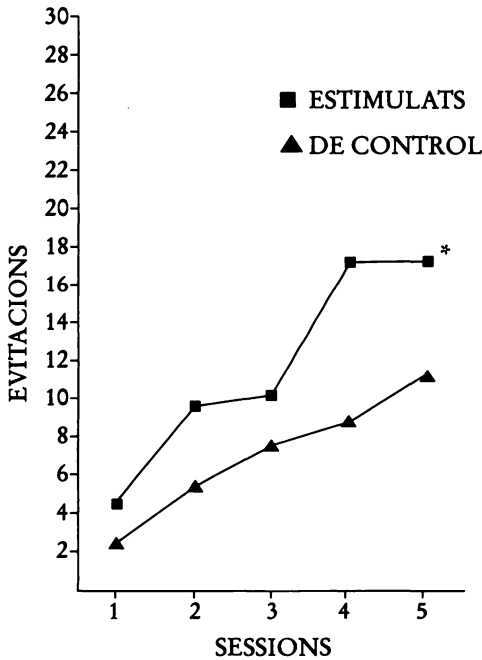
\*  $p < 0,05$ , t-test

FIGURA 12. Nombre d'entrades efectuades als braços oberts del laberint elevat en creu en animals estimulats i no estimulats.

Finalment, estudiarem els efectes de l'estimulació postnatal en l'adquisició de l'evitació activa en dos sentits, tasca que (com s'ha comentat abans) representa un elevat grau de conflicte entre la tendència a l'evitació passiva i l'activa (ja que els animals han d'anar al compartiment on han rebut el xoc abans si volen evitar el proper). Es feren 5 sessions de 30 assaigs cadascuna. En aquesta situació, es tornà a constatar la superioritat del grup estimulat precoçment (figura 13), com indica el major nombre d'evitacions fetes al llarg de les 5 sessions. Així, d'un total de 150 assaigs, els animals estimulats van fer un nombre mitjà de 63,5 evitacions (que representa el 42,3 %), mentre que els no tractats solament arribaren a les 36,3 (24,2 %). A més a més, els efectes de l'estimulació postnatal eren ja detectables en els primers assaigs de l'adquisició, que són justament aquells que comporten un grau més elevat d'ansietat.

Tots aquests resultats indicaren que l'adaptació, en una etapa

molt primerenca del desenvolupament, a un estrès de mitjana intensitat (estimulació postnatal) produïa una reducció en la reactivitat emocional i una major capacitat per a enfrontar-se a les situacions estressants futures: situacions que impliquen novetat o conflicte (de difícil resolució per als animals), no solament en la infantesa, sinó de manera perdurable al llarg de tota la vida (Daly, 1973; Fernández-Teruel *et al.*, 1992; Meaney, 1988).



\* S'observa una execució superior del grup estimulat ( $p < 0,05$ ) al llarg de totes les sessions.

FIGURA 13. Nombre d'evitacions realitzades pels animals de control i estimulats al llarg de 5 sessions d'adquisició de l'evitació activa en dos sentits, de 30 assaigs cadascuna.

#### 10.5.2. Efectes del tractament precoç combinat en proves d'aprenentatge i en la histologia hipocampal en rates romanes emotives

En un intent de veure si els efectes beneficiosos que havíem observat en el tractament d'estimulació postnatal, tant pel que fa a la

reducció de la reactivitat emocional com a la prevenció de dèficits cognitius i neurals associats a l'envelliment, podien ésser additius amb els de l'enriquiment ambiental, ens plantejarem estudiar l'efecte conjunt.

Una de les tasques triades per posar-ho a prova (atès el nostre interès per a estudiar si els dos tractaments sumaven els seus efectes positius en situacions de conflicte) fou l'adquisició d'evitació activa en dos sentits. Poguérem observar que els subjectes estimulats durant el període d'alletament i enriquits fins als 4 mesos d'edat (representats pels triangles en la figura 14), se'n sortien molt millor en el conflicte d'evitació activa en dos sentits. De fet, en la segona sessió d'aprenentatge, aquest grup de rates feu aproximadament 14 evitacions (cada sessió constava de 20 assaigs); mentre que el grup de control (representat pels punts negres en la figura 14) tot just aconseguí evitar 5 xocs, la qual cosa representa gairebé un 200 % de millora (Escorihuela *et al.*, 1994).

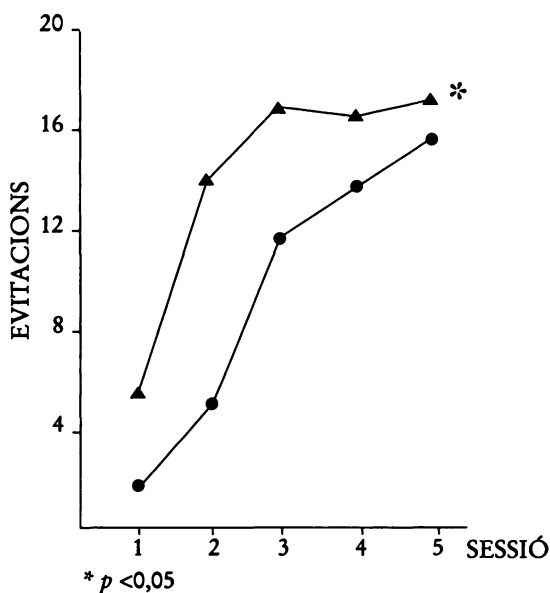


FIGURA 14. Nombre d'evitacions fetes per les rates de control (punts) i estimulades (triangles) en 5 sessions consecutives de 20 assaigs d'evitació activa en dos sentits (tret d'Escorihuela *et al.*, 1994a). Els animals estimulats presenten una execució superior al llarg de totes les sessions.

En una altra sèrie experimental ens interessà avaluar l'efecte dels 2 tractaments en el deteriorament de les capacitats cognitives en animals vells. Per fer-ho, emprarem el *Morris water test* i decidírem treballar amb uns animals particulars, la soca de rates *roman low avoidance* (RLA), seleccionada genèticament per una conducta relacionada amb l'emotivitat, com és la manca d'adquisició de l'evitació activa en dos sentits. Aquests animals són porucs i mostren una elevada reactivitat emocional en mesures conductuals i en paràmetres hormonals de reacció a l'estrès en un ampli ventall de situacions experimentals. Això els converteix en subjectes molt valuosos a l'hora d'estudiar la potència d'algunes manipulacions ambientals en la modulació de trets determinats genèticament.

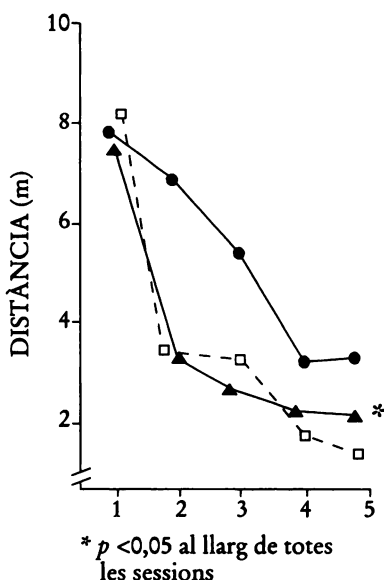


FIGURA 15. Distància recorreguda per rates joves de 5 mesos (quadrats), velles de 24 mesos (punts) i velles estimulades i enriquides (triangles) de la soca RLA/Verh fins a trobar la plataforma al *Morris water test*, durant 5 sessions consecutives de 4 assaigs cadascuna. S'observa com els animals estimulats i enriquits no es diferencien dels joves, i en canvi si són diferents dels vells de control.

Els resultats del treball indicaren que els animals senils de 24 mesos d'edat (les rates de laboratori viuen poc més de 2 anys, per regla general), que havien estat sotmesos a estimulació tàctil i cinèsica

i a un ambient enriquit, en edats primerenques, (representats pels triangles en la figura 15), s'orientaven amb la mateixa facilitat que les rates joves (representades pels quadrats) en aquella tasca aquàtica d'orientació especial (*Morris water test*). Així, els animals vells de control recorrien, al llarg de tot l'entrenament, distàncies més llargues fins a trobar la plataforma, mentre que en els animals vells estimulats, la distància era pràcticament la mateixa que en els joves.

El més interessant de tot plegat és que els estudis histològics preliminars indiquen que aquells tractaments d'estimulació i/o enriquiment primerencs, a més de mantenir les capacitats cognitives gairebé intactes en les rates velles, podrien haver retardat la mort de les cèl·lules cerebrals. Tant és així que, mentre en les preparacions de rates velles de control hi ha una evidència clara d'atrofia neuronal i de desorganització de les capes cel·lulars, les preparacions de les rates velles tractades mostren un aspecte molt semblant al dels animals joves: les capes neuronals de l'hipocamp estan perfectament estructurades, s'hi veuen poques neurones atrofiades i les que hi ha en funcionament, mostren citoplasmes ben arrodonits (González *et al.*, 1994).

Si totes aquestes troballes es confirmen, potser haurem trobat procediments per retardar els rellotges cel·lulars que posen en marxa els mecanismes implicats en la degeneració del teixit nerviós i, per tant, en l'envelliment. Aqueixa és, però, la feina que resta oberta.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

---

- ADER, R. «Experimentally induced gastric lesions: Results and implications of studies in animals». *Advances in Psychosomatic Medicine*, 6 (1971), p. 1-39.
- BEATTY, W. «Preservation and loss of spatial memory in aged rats and humans: Implications for the analysis of memory dysfunction in dementia». *Neurobiology of Aging*, 9 (1988), p. 557-561.
- BODNOFF, S. R. [et al.]. «Role of the central benzodiazepine receptor system in behavioral habituation to novelty». *Behavioral Neuroscience*, 103 (1989), p. 209-212.
- BOIX, F. [et al.]. «Two-way active avoidance as an animal model of anxiety: Negative correlation between plasma-corticosterone levels and avoidance performance». *Pharmacological Research*, 25 (1992), p. 5-6. [Suplement 2]

- CORDER, E. H. [et al.]. «Gene dose of apolipoprotein E type allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families». *Science*, 261 (1993), p. 921-923.
- CHOPIN, P.; BRILEY, M. «Animal models of anxiety: the effect of compounds that modify 5-HT neurotransmission». *TIPS*, 8 (1987), p. 383-388.
- DALY, M. «Early stimulation: a critical review of present interpretations». *British Journal of Psychology*, 64 (1973), p. 435-460.
- DE KLOET, E. R.; REUL, J. M. H. M. «Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems». *Psychoneuroendocrinology*, 12 (1987), p. 83-105.
- DENENBERG, V. H.; WOODCOCK, J. M.; ROSENZWEIG, M. R. «Long-term effects of preweaning and postweaning free-environment experience on rats problem-solving behavior». *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 66 (1968), p. 533-535.
- ESCORIHUELA, R. M.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A. «Environmental enrichment reverses the detrimental action of early inconsistent stimulation and increases the beneficial effects of postnatal handling on shuttlebox learning in adult rats». *Behavioural Brain Research*, 61 (1994 a), p. 169-173.
- ESCORIHUELA, R. M.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A. *L'estimulació infantil*. Bellaterra: Servei de Publicacions de la UAB. 1994b.
- FERNÁNDEZ-TERUEL, A. [et al.]. «The early acquisition of two-way (shuttlebox) avoidance as an anxiety-mediated behavior: Psychopharmacological validation». *Brain Research Bulletin*, 26 (1991), p. 173-176.
- FERNÁNDEZ-TERUEL, A. [et al.]. «Early stimulation effects on novelty-induced behavior in two psychogenetically-selected rat lines with divergent emotionality profiles». *Neuroscience Letters*, 137 (1992), p. 185-188.
- FIELD, T. F. «Interventions for premature infants». *Journal of Pediatrics*, 109 (1986), p. 183-191.
- GONZÁLEZ, B. [et al.]. «Enrichment and early handling protect against age-related deficits. A behavioral and histological study in RHA/Verh and RLA/Verh rats». A: INSTITUTO JUAN MARCH DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES. *Deterioration, stability and regeneration of the brain during normal aging*.



- Madrid: Edición Peninsular, 1994. (Serie Universitaria) [En premsa]
- KATZMAN, R. «Alzheimer's Disease». *New England Journal of Medicine*, 314 (1986), p. 964-973.
- KERR, D. S. [et al.]. «Chronic stress-induced acceleration of electrophysiologic and morphometric biomarkers of hippocampal aging». *The Journal of Neuroscience*, 11 (1991), p. 1316-1324.
- KRAMER, L. I.; PIERPONT, M. E. «Rocking waterbeds and auditory stimulation to enhance growth of pretern infants». *Journal of Pediatrics*, 88 (1976), p. 297-299.
- LEVINE, S. [et al.]. «Physiological and behavioral effects of infantile stimulation». *Physiology and Behavior*, 2 (1967), p. 55-59.
- MEANEY, M. J.; AITKEN, D. H.; SAPOLSKY, R. «Thyroid hormones influence the development of hippocampal glucocorticoid receptors in the rat: A mechanism for the effects of postnatal handling on the development of the adrenocortical stress response». *Neuroendocrinology*, 45 (1987), p. 278-283.
- MEANEY, M. J. [et al.]. «Effects of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus». *Science*, 239 (1988), p. 766-768.
- MEANEY, M. J. [et al.]. «Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat». *Neuroendocrinology*, 50 (1989), p. 597-604.
- MEANEY, M. J. [et al.]. «Postnatal handling attenuates certain neuroendocrine, anatomical and cognitive dysfunctions associated with aging in female rats». *Neurobiology of Aging*, 12 (1991), p. 31-38.
- O'KEEFE, J.; NADEL, L. *The hippocampus as a cognitive map*. Londres: Oxford University Press, 1978.
- OLSHANSKY, S. J.; CARNES, B. A.; CASSEL, C. «In search of Methuselah: Estimating the upper limits to human longevity». *Science*, 250 (1990), p. 634-640.
- PELLOW, S. [et al.]. «Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat». *Journal of Neuroscience Methods*, 14 (1985), p. 149-167.
- PELLOW, S.; FILE, S. «Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat». *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24 (1986), p. 525.

- PIEL, J. «Medicine: A powerful healing technology seeks institutions and regulations that bring it to those who need it». *Scientific American*, Special Issue Medicine (1993), p. 4-10.
- RAPP, P. R.; ROSENBERG, R. A.; GALLAGER, M. «An evaluation of spatial information processing in aged rats». *Behavioral Neuroscience*, 101 (1987), p. 3-12.
- RAWLINS, J. N. P.; DEACON, R. M. J. «Further developments on maze procedures». A: SAHGAL, A. [ed.]. *Behavioural Neuroscience: A practical approach*. Nova York: Oxford University Press, 1993, p. 95-106.
- RENNER, M. J.; ROSENZWEIG, M. R. *Enriched and impoverished environments: Effects on brain and behavior*. Nova York: Springer-Verlag, 1987.
- ROSENZWEIG, M. R. [et al.]. «Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: A replication and extension». *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55 (1962), p. 429-437.
- SAPOLSKY, R. «Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels». *Journal of Neuroscience*, 6 (1986), p. 2240-2247.
- SAPOLSKY, R. [et al.]. «Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates». *Journal of Neuroscience*, 10 (1990), p. 2897-2902.
- SAPOLSKY, R. *Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death*. Massachussets: The Mit Press, 1992.
- SAPOLSKY, R. «Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus». *Behavioural Brain Reserarch*, 57 (1993), p. 175-182.
- SARRIEU, A.; SHARMA, S.; MEANEY, M. J. «Postnatal development and environmental regulation of hippocampal glucocorticoid and mineralocorticoid receptors». *Developmental Brain Research*, 43 (1988), p. 158-162.
- SCARR-SALAPATCK, S.; WILLIAMS, M. L. «The effects of early stimulation on low birthweight infants». *Child Development*, 33 (1973), p. 94-101.
- SELKOE, D. J. «Amyloid protein and Alzheimer disease». *Scientific American*, (1993), p. 54-61.
- SHEPHARD, R. A.; BROADHURST, P. L. «Effects of diazepam and of serotonin agonists on hyponeophagia in rats». *Neuropharmacology*, 21 (1982), p. 337-340.

- SOLKOFF, N. [et al.]. «Effects of handling on the subsequent development of premature infants». *Developmental Psychology*, 1 (1969), p. 765-768.
- SOUBRIE, P. [et al.]. «Effects des anxiolytiques sur la prise de nourriture de rats et de souris placés en situation nouvelle ou familière». *Psychopharmacologia*, 45 (1975), p. 203-210.
- STEWART, C. A.; MORRIS, R. G. M. «The watermaze». A: SAHGAL, A. [ed.]. *Behavioural Neuroscience: A practical approach*. Vol. I. Nova York: Oxford University Press, 1993, p. 107-121.
- URSIN, H.; BAADE, A.; LEVINE, S. *Psychobiology of stress: A study of coping men*. Londres: Academic Press, 1978.
- WOLF, S.; WOLFF, H. G. *Human gastric function: An experimental study of a man and his stomach*. Oxford: Nova York, 1947.

## ÍNDIX

	<u>Pàg.</u>
Prefaci .....	7
<i>(Joaquim Arenas i Sampera)</i>	
1. La frontera dels models matemàtics .....	11
<i>(Carles Perelló)</i>	
2. L'origen d'estructura a l'Univers .....	19
<i>(Enric Verdaguer)</i>	
3. L'anàlisi química i les noves tecnologies: fronteres i interfícies .....	31
<i>(Salvador Alegret)</i>	
4. Els riscos tecnològics, les matèries perilloses. Mite i realitat .....	57
<i>(Bartomeu Sigalés)</i>	
5. Enginyeria genètica i noves espècies agrícoles .....	67
<i>(Antoni Granell)</i>	
6. Fronteres de l'ecologia comparada de les plantes .....	91
<i>(Àngel Romo)</i>	
7. Les darreres terapèutiques anticanceroses .....	107
<i>(Alfred Giner-Sorolla)</i>	
8. De la fotoquímica a la fotomedicina: la teràpia fotodinàmica del càncer .....	117
<i>(Santiago Nonell i Marrugat)</i>	
9. Envel·liment cerebral i senilitat .....	131
<i>(Carme Junqué i Plaja)</i>	
10. L'estimulació postnatal i l'enriquiment ambiental poden reduir l'impacte de l'estrès i prevenir els dèficits cognitius i neurals associats amb l'envel·liment en rates .....	145
<i>(Pilar Ferré, Rosa M. Escorihuela, Albert Fernández- Teruel, Joan Francesc Núñez, Ernesto García, Berta González, Bernardo Castellano i Adolf Tobeña)</i>	

















