



Mãi No ES vs Tôn Henny
Lom qmón No SE Sóp Cóp
on ES vs.
(Goethe)

16/5

GENÈTICA AVUI, ETOLOGIA DEMÀ

LA NEUROBIOLOGIA DEL FUTUR

Alberto Ferrús

GENETICS TODAY, ETHOLOGY TOMORROW: NEUROBIOLOGY OF THE FUTURE

THE HISTORY OF SCIENCE HAS WITNESSED FEW CASES IN WHICH THE CONFRONTATION OF TWO CONCEPTS HAS STIRRED UP SUCH PASSION AS THE ISSUE OF «GENES AND BEHAVIOUR». PERHAPS THIS IS BECAUSE, OFTEN, CONFRONTATION IS INTERPRETED AS IF IT WERE, IN REALITY, BETWEEN «DETERMINISM AND RANDOMNESS». EVEN WHEN THIS INTERPRETATION IS WRONGLY ROOTED, ITS EMOTIONAL EFFECTS IN ANY AMBIT OF DISCUSSION TEND TO ABORT ANY ATTEMPT TO APPLY A RATIONAL METHOD TO THE TOPIC. ALTHOUGH WE ARE AWARE OF THIS REALITY, WE WILL TRY TO DO SO ONCE MORE.

Com a introducció, heus ací el relat d'uns fets dels quals done testimoni directe. El 1996, l'estudiant de doctorat Ron Konopka, de l'Institut Tecnològic de Califòrnia a Pasadena, descrivia a un dels distingits professors, premi Nobel de 1969, quin seria el seu projecte de tesi doctoral: «Aïllar mutacions que modifiquen el ritme circadià de *Drosophila*.» La resposta del professor va ser contundent: «Xicot, busca un altre tema perquè és impossible modificar un fenomen tan complex com aquest per mitjà de la mutació d'un sol gen.»

Afortunadament per a la ciència, l'estudiant no va abandonar i dos anys més tard mostrava al professor la primera línia mutant. Fins ací, una història com tantes en ciència en què una idea triomfa a pesar de l'escepticisme inicial. La fase interessant ve amb la resposta del professor davant de la visió de l'evidència: «No m'ho crec, és impossible.» Corre la brama que el professor no va canviar mai d'opinió durant la resta de la seua vida. També hi ha un vell adagi que explica que els humans no canvien mai d'opinió, simplement caminen cap a l'ocàs i altres més joves vénen amb noves idees. Aquesta història reflecteix fidelment la idiosincràsia humana pel que fa a l'esmentada confrontació entre gens i comportament.

Des dels anys en què aquesta història va tenir lloc fins avui s'ha comprovat que els gens identificats en *Drosophila* amb un paper clar en la generació i període del ritme

circadià es conserven en altres espècies en què les seues funcions també es conserven. La idea que el ritme circadià era un procés complex inabordable per la genètica ha esdevingut una idea ben distinta. Avui se sap que un 10% dels gens tenen un ritme circadià d'activitat transcripcional, que els ritmes de qualsevol naturalesa (transcripció, metabolisme, creixement) o periodicitat (24 hores en els circadians, fraccions de segon en la vibració de l'ala durant el cant del festeig sexual) resulten de l'activitat d'un

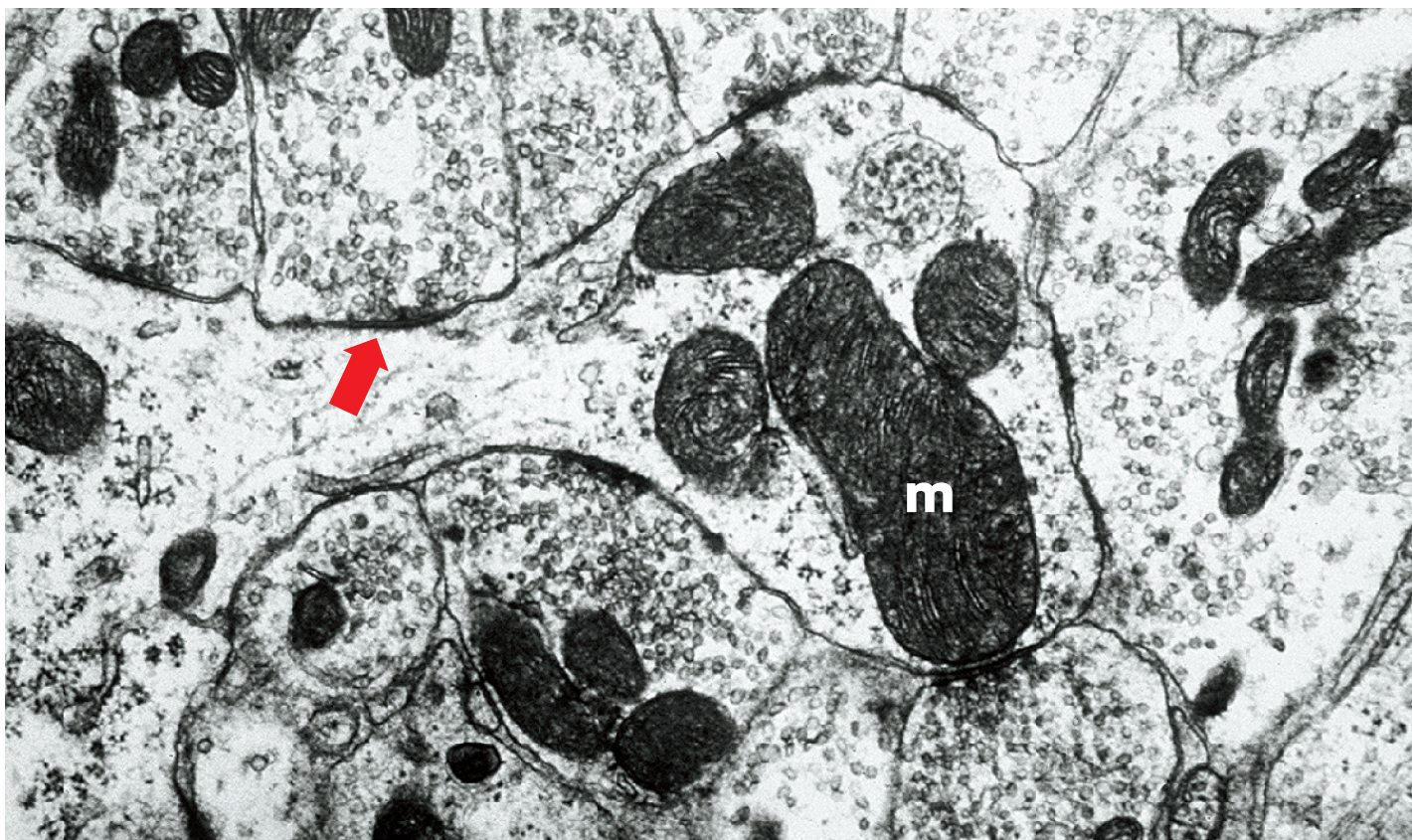
cert nombre de marcapassos independents però coordinats entre si per la fisiologia de l'organisme. Per exemple, unes 15.000 neurones del nucli supraquiasmàtic, orquestrades per l'activitat de factors de transcripció de la família PGC-1, coordinen el que succeeix dins del nostre organisme amb el que passa fora. Això explica per què mengem

i augmentem lleugerament la temperatura corporal durant el dia i fem el contrari durant la nit.

En definitiva, la complexitat s'ha convertit en mecanismes. No obstant això, una fracció àmplia de científics i la gran majoria de les persones educades, però no especialistes, són molt reticents a acceptar les conseqüències d'aquestes dades. Com a màxim solen establir diferències entre instints i comportaments. Pautes d'activitat com el ritme circadià o el festeig sexual entrarien en la categoria d'instints perquè són innats. El vertader comportament, però, requereix aprenentatge i això només s'obté

«CAL RECORDAR QUE TOT, LLENGUATGE INCLÒS, ÉS UNA FACULTAT BIOLÒGICA SUBJECTA A L'EVOLUCIÓ»

A l'esquerra, Manuel Baixauli. *Mai no es va tan lluny com quan no se sap cap on es va* (Goethe), 2007. Aquarel·la i llapis sobre paper, 24,7 x 34,5 cm.



Micrografia electrònica d'una espina sinàptica rodejada de terminals presinàptics (fletxa). Noteu la presència de mitocondris (*m*) com a conseqüència de l'alt requeriment energètic i reposador de calci que són necessaris per al funcionament correcte d'aquesta estructura. Moltes malalties neurodegeneratives comencen per fallades en la fisiologia mitocondrial. Canvis en el nombre i propietats funcionals de la sinapsi constitueixen el mecanisme principal de l'aprenentatge i la memòria.

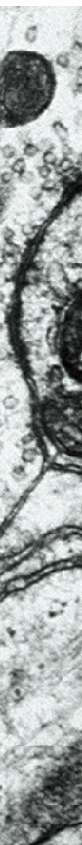
mitjançant l'experiència. Així, doncs, sembla necessari recordar una segona història.

■ L'APRENENTATGE, EXPERIÈNCIA O BIOLOGIA?

Aquesta vegada es tracta d'un fet inqüestionablement lligat al comportament en sentit estret: l'aprenentatge. Encara pot escoltar-se en algunes aules universitàries afirmacions sobre la naturalesa del cervell que el consideren «una taula on l'experiència escriu tot allò que som». L'aprenentatge, per tant, seria una espècie d'encunyació del cervell de manera que qualsevol persona podria aprendre qualsevol cosa sempre que fóra exposada als estímuls externs adequats. El cervell és «plàstic». Resulta molt alligador descobrir que un dels primers moviments cap a un canvi radical en la concepció de l'aprenentatge va venir no de la neurobiologia, sinó de la lingüística. Chomsky va empenyar profundament molts dels seus col·legues quan va proposar que aprendre xinès o anglès és un aspecte irrellevant sobre l'adquisició d'una llengua perquè tots els cervells estan predisposats a aprendre una llengua i que siga una o altra és un detall anecdòtic. Per molt empenyats que estiguen la majoria de lin-

güistes i aquells que esgrimeixen el llenguatge com la distinció entre humans i animals, és necessari recordar que tot, llenguatge inclòs, és una facultat biològica sotmesa a l'evolució. Els nuclis cerebrals que processen llenguatges en els humans són histològicament recognoscibles en simis i altres espècies que no parlen, però que utilitzen aquests nuclis per a tasques classificables de protollenguatge.

Neurobiòlegs com Benzer o Kandel perseguien en la dècada dels setanta identificar gens i mecanismes moleculars que donaren compte de l'aprenentatge i el seu inseparable associat, la memòria. Tots dos van tenir èxit. El primer gen identificat en *Drosophila* pel criteri de ser incapaç d'establir un aprenentatge associatiu entre una olor i el reforç negatiu d'un xoc elèctric va resultar ser un gen que codifica un enzim del metabolisme del fosfat cíclic d'adenosina (cAMP). El segon gen també. En el primer cas, les neurones mutants tenen nivells crònicament elevats de cAMP, en el segon tenen nivells crònicament reduïts. Aquest és un cas que posa de manifest la importància de la quantitat d'un factor, el cAMP aquí. És a dir, el procés pot sortir malament tant per excés com per defecte d'aquest producte químic. I una segona lliçó: el misteriós



procés de l'aprenentatge es fonamenta en l'activitat de molècules àmpliament conegudes que participen en multitud de processos més. Res d'especial, per tant, per a executar el misteriós aprenentatge i construir memòries. De fet, els membres del laboratori de Benzer van quedar molt frustrats quan van conèixer el producte codificat en aquells gens, ja que tenien preparat un nom adequadament esotèric per a un fenomen tan rellevant: l'enzim «memorasa». Com potser hom pot esperar, i igual com en el cas de la reacció del Nobel enfront del primer mutant de ritme circadià, aquí també hi va haver reacció. Un científic de la Universitat de Chicago va elaborar i va distribuir un llarg informe sobre la irrellevància dels mutants d'aprenentatge que el grup de Benzer havia produït, sota l'argument que «l'aprenentatge és una altra cosa». Una vegada més, l'habitual incapacitat per a canviar una opinió. Que no era el cervell un òrgan tan summament «plàstic»?

A l'escola de Kandel, les dades s'obtenien d'un modest caragol marí, *Aplysia*, i un grup de tres neurones que controlen la retracció del mantell després d'una estimulació. Vista la impossibilitat d'aplicar procediments genètics, es va recórrer a l'electrofisiologia, la farmacologia i una bona dosi d'anàlisi bioquímica. Els resultats, però, van ser sorprenentment semblants als de *Drosophila*. Una vegada més la conservació de mecanismes biològics es va posar de manifest.

Des de llavors, els detalls s'han anat coneixent a pas accelerat i inclouen seqüències de DNA reguladores de l'expressió de gens mitjançant proteïnes sensibles a canvis en la concentració de cAMP. Ja hi ha, fins i tot, empreses farmacèutiques que assagen productes que puguin potenciar la memòria i altres que ajuden a esborrar-la. En una o altra forma, el negoci sembla prometedor. Per a alguns, no obstant això, la memòria i l'aprenentatge continuen sent «una altra cosa». Així ho transmeten als seus alumnes, fonamentalment de psicologia, encara que, com sempre, continuen sense explicar-los «quina cosa és» i com es pot sotmetre a estudi experimental.

Molts, especialment els gestors de la ciència, sostenen que el progrés va lligat a la generació de beneficis econòmics. Una forma de manifestar la seua opinió és pressionar els científics perquè produeixen «coneixement útil». La mesura ha tingut un cert èxit, ha demostrat que la raó és una flor escassa. Un dels resultats ha estat la seqüenciació del genoma complet de diverses espècies d'animals i vegetals. En el cas dels humans, una de les aplicacions

més evidents és la possibilitat d'efectuar un diagnòstic precoç sobre malalties d'origen genètic. Parlant del sistema nerviós, el nombre de trastorns possibles és gran i les conseqüències, quasi sempre devastadores en magnitud i durada. De nou aquí és apropiada una altra història protagonitzada per la genètica.

La malaltia de Huntington pertany al grup de les anomenades neurodegeneratives. Els símptomes comencen amb moviments incontrolats d'extremitats o músculs facials, però això és només l'inici. La malaltia és causada per una inusualment llarga (>39) extensió del trinucleòtid CAG en el gen que codifica una proteïna de funció encara desconeguda. És un factor dominant, sol manifestar-se a partir de la quarta dècada de vida, és progressiva i no té cura per ara. En els casos extrems (>100 extensions CAG), la malaltia apareix en edats juvenils. En tot cas, la transmissió a la descendència està pràcticament assegurada, ja que les edats de reproducció solen ser anteriors a l'aparició de la malaltia. Per això s'estima que entre 2 i 4 de cada 10.000 persones en el món la pateixen o la patiran. La pregunta és aquesta: li agradaria evitar transmetre als seus descendents una malaltia mortal? Fins el 1993 no va ser possible donar una resposta a aquesta pregunta. Avui sí. El gen causant de la malaltia de Huntington va ser el primer gen humà localitzat per anàlisi de polimorfismes. La troballa va permetre localitzar també moltes altres malalties neurodegeneratives causades per una extensió CAG en altres proteïnes. Aproximadament, unes 700 malalties neurals poden ser diagnosticades amb antelació, fins i tot abans d'incórrer en risc de transmissió, perquè es coneix el seu origen genètic.

Com en tota activitat humana, sempre pot haver-hi una cara fosca. Posats a netejar el genoma, per què no seleccionar-lo per obtenir característiques excel·lents? Esperonats per l'esperit empresarial, ja hi ha una iniciativa (454 Life Sciences) que pretén seqüenciar cent genomes de premis Nobel i altres celebritats, començant pel de James Watson. El propòsit declarat és identificar si hi ha variants genètiques en comú que, presumiblement, marquen la diferència entre «ells» i els «altres». El propòsit no declarat és que, si aquestes variants existeixen, la demanda del mercat serà imparabile i, segurament, impagable per a la immensa majoria dels «altres». Confiem que aquesta iniciativa arribe a figurar algun dia en la corresponent edició del *Compendi de l'estupidesa humana*. Les raons són tan variades que no és possible dedicar-los aquí l'espai que requereix descriure-les.

**«APROXIMADAMENT
UNES 700 MALALTIES
NEURALS PODEN SER
DIAGNOSTICADES AMB
ANTELACIÓ PERQUÈ
ES CONEIX EL SEU ORIGEN
GENÈTIC»**





Expressió d'emocions. En el seu llibre *L'expressió de les emocions en els animals i en l'home*, Darwin va anotar el valor universal d'aquestes expressions i, per tant, del seu fonament genètic. En l'autisme, aquestes expressions solen estar particularment subdesenvolupades.

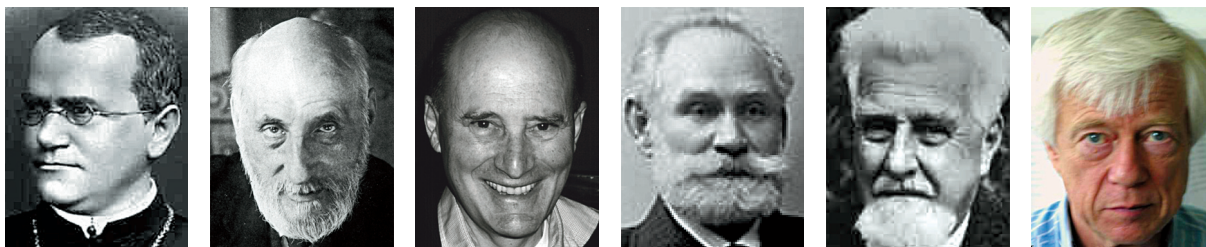
■ UN FUTUR D'HÍBRIDS?

Arribats a aquest punt podem fer un exercici d'imaginació per intuir el que potser serà la neurobiologia del futur. Com que el progrés científic significa fer llum sobre allò que no es veu, és impossible predir-lo. Això és, precisament, el tret que diferencia la indústria de la ciència. Però els gestors, efímers en els seus càrrecs, cerquen aplicacions que siguin fotogràfiques. Sense cap dubte, aquest condicionament inevitable (fins quan?) és la raó de la lentitud de la ciència. En tot cas i a escala mundial, el coneixement s'ha eixamplat a ritme exponencial durant els dos últims segles. Suposem que cap catàstrofe major interromprà aquesta gràfica.

Des de la perspectiva actual, cal imaginar un desenvolupament ràpid i d'àmplies conseqüències quan l'avui anomenada «intel·ligència artificial» produeix híbrids amb organismes biològics. Avui s'assagen les primeres pròtesis sobre humans cecs, però en algun moment es passarà dels sistemes sensorials als centres d'integració. Avui, les pròtesis són circuits integrats però demà potser seran artefactes compostos de molècules biològiques procedents d'organismes diversos. A manera d'exemple invers, pròtesis biològiques sobre instruments manufac-

turats, ja hi ha detectors químics d'alta especificitat basats en la generació de minivesícules de membrana cel·lular de llevat en què s'ha inserit un receptor olfatiu d'humà i adaptat la seua cadena de senyalització a una proteïna de medusa que canvia la seua fluorescència quan una sola molècula de receptor és activada per una sola molècula d'olor. Aquesta debilíssima emissió de llum és detectada i amplificada per la resta de l'instrument fins a permetre a l'operador fer-ne una lectura.

Amb la mateixa lògica, és concebible la implantació dins d'una neurona, o en l'entorn d'un reduït nombre d'aquestes, d'un artefacte generador d'impulsos de manera crònica o en resposta a l'aparició d'un estímul extern o condició metabòlica de l'individu. Els primers casos d'implantaments d'aquest tipus, encara molt grossers com és lògic, ja permeten a individus paraplegics controlar el moviment d'un objecte extern. És evident que el maridatge entre la tecnologia i la biologia produirà efectes sorprenents sobre la recuperació de facultats perdudes, però això és només una mostra simple. Efectes molt més sorprenents seran aquells que canvien la forma de funcionar del cervell. És aquí on la intel·ligència artificial representarà un paper important, si arriba a entendre's prou bé amb la biologia, perquè és



D'esquerra a dreta, personatges de referència en la fundació de la genètica (G. Mendel), la neurobiologia (S. Ramon y Cajal), la fisiologia de l'aprenentatge (I. Pavlov) i l'etologia (K. Lorenz). A la dreta, dos fundadors de la transició entre la genètica i la neurobiologia, S. Benzer i M. Heisenberg.

necessari disposar d'un marc teòric que expliqui en quin lloc del cervell –i de quin tipus– cal aplicar les modificacions perquè el resultat final continue sent un organisme amb comportament coherent. La selecció natural ha anat fent aquesta feina al llarg de milions d'anys, però no és possible fer-ho ara de la mateixa manera perquè tenim pressa.

En paral·lel als èxits tecnobiològics, és fàcilment previsible que la genètica acabe oferint canvis igualment sorprenents. Un d'aquests serà l'estudi genètic del comportament. Konrad Lorenz va tractar d'identificar les unitats d'aquests processos, una imitació del que Mendel va fer amb la fenomenologia dels híbrids, però no va aconseguir l'èxit d'aquest últim. Avui ja és possible identificar aquestes unitats, però amb una diferència essencial respecte a l'intent de Lorenz: en compte d'un estudi del comportament animal des de l'exterior, fer-ho des de l'interior. Passar de l'observació a l'experimentació. Fabricar animals amb modificacions neurals conegudes per estudiar-ne els efectes en el comportament. En definitiva, hibridar la genètica amb la neuroetologia. No es tracta d'encunyar nous noms de disciplines, sinó de desenvolupar nous conceptes. Un d'aquests, a semblança del codi genètic i les lleis de Mendel, ha de ser el del codi de percepció sensorial i les lleis de processament cerebral. Però, a diferència del cas dels aminoàcids i el codi genètic, en l'etologia encara no sabem quines són les unitats que cal codificar, encara que sí que es disposa de l'equivalent dels nucleòtids, els potencials d'acció. Si aquesta empresa té èxit, les conseqüències tindran un abast extraordinari. La històrica i estèril contraposició entre cervell i ment deixarà de tenir sentit. De la mateixa manera, conceptes com ara

**«EL MARIDATGE ENTRE
TECNOLOGIA I BIOLOGIA
PRODUIRÀ EFECTES
SORPRENENTS SOBRE
LA RECUPERACIÓ
DE FACULTATS PERDUDES»**

instint i comportament es fondran en un de sol. Encara hi haurà qui mantindrà que «la ment és una altra cosa», però, com la història ha demostrat en tantes altres ocasions, el vell concepte de ment desapareixerà amb el temps.

Alçant la mirada encara més lluny en el temps, al transfutur, cal reconèixer que els sistemes de regulació de l'expressió gènica són una assignatura pendent. És evident que estan construïts amb una lògica no lineal, diem que configuren una xarxa, en contraposició a una cadena. El problema és que encara no disposem d'un procediment matemàtic per predir canvis en una xarxa quan es modifica en una determinada direcció un dels seus components, o no l'hem aplicat eficaçment. Caldrà aconseguir encara moltes dades quantitatives sobre factors de transcripció i estabilitat de molècules *in situ*. A mesura que aquest aspecte de la genètica (o com siga que s'anomenen llavors) vaja progressant serà possible

introduir modificacions controlables en l'expressió de gens nadius o importats d'altres organismes. Quan els efectes d'aquests canvis incloguen la modificació de circuits neuronals, i per tant de comportaments, el resultat serà tan sorprenent que els nostres descendents no acceptaran continuar anomenant-se *Homo sapiens*. Haurà nascut el Golem¹. ☺

BIBLIOGRAFIA

- CHOMSKY, N., 1987. *The Chomsky Reader*. Pantheon Books. Nova York.
 DARWIN, C., 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. The University of Chicago Press (ed. 1965). Chicago.
 DELGADO, J. M., FERRÚS, A., MORA, F. i F. RUBIA (eds.), 1998. *Manual de Neurociències*. Síntesis. Madrid.
 WHITE, R. J., 2001. *Gene transcription. Mechanisms and Control*. Blackwell.
 WILSON, E. O., 1998. *Consilience. The Unity of Knowledge*. Knopf. Nova York.

Alberto Ferrús. Institut Cajal, CSIC, Madrid.

1. Segons la mitologia hebraica, el golem és un ésser de matèria inanimada que, mitjançant rituals i fórmules màgiques dels rabins, es converteix en animat.

