

nys de l'1% de subjectes heterossexuals amb malalties del sistema immunitari no relacionades amb la SIDA (control) conté anticossos contra el HTLV-III.

L'equip de Montagnier també ha trobat una possibilitat de multiplicar el LAV. Al número de *Science* del 6 de juliol informen de la replicació del virus en línies cel·lulars limfoblàstiques B transformades amb el virus d'Epstein-Barr (*Science* vol. 225 pàg. 63). També descriuen l'atac selectiu del LAV contra limfòcits T facilitadors (*Science* vol. 225, pàg. 59) i la seva presència en una parella donant-receptor de sang afectats per la SIDA (*Science* vol. 225, pàg. 69). No hi ha dubte que, amb la possibilitat d'obtenir prou LAV, el pas següent és la caracterització total i la comparació amb HTLV-III. Hi ha prou probabilitats que LAV i HTLV-III siguin el mateix virus. El problema que s'ha plantejat sobre la procedència en el descobriment és, no cal dir-ho, de menor importància.

Més recentment (*Science* vol. 225, pàg. 321; 20 de juliol) els investigadors francesos han trobat anticossos contra una proteïna interna del LAV en el sèrum d'un 40% de pacients de la SIDA i d'un 80% de la pre-SIDA.

### Perspectives futures

**L'**establiment definitiu de la relació causal entre un agent físic infecciós i una malaltia demana l'acompliment dels postulats de Koch. Un d'aquests implica infectar l'hoste amb l'agent putatiu i veure si es desenvolupa la malaltia. Açò és clarament impracticable amb humans tractant-se d'una malaltia fatal, com la SIDA. Cal trobar l'animal d'experimentació més escaient (possiblement simis). Amb tot, com assenyala J.L. Marx, comentarista científic de *Science*, ja en tindriem prou si HTLV-III/LAV fos efectiu en la preparació

d'una vacuna per a la SIDA (les previsions més optimistes parlen de tres anys a les primeres proves).

Altres fonts d'urgència inclouen la preparació de mètodes fàcils i rutinaris per a controlar el sèrum i la sang dels bancs, així com el procés de fabricació de preparats sanguinis, com el factor antihemofílic; l'estudi de l'efecte d'agents terapèutics (interfero, factor de creixement dels limfòcits T) sobre les cèl·lules infectades; la recerca del paper del virus en la gènesi dels càncers observats, tot i tenint en compte que un mecanisme postulat per a l'activació dels oncogenes és la inserció vírica; la verificació del mecanisme de transmissió i l'estudi de la possibilitat d'infecció per fluids superficials (suor, llàgrimes, saliva); conèixer la proporció de persones pertanyents a grups de risc, clínicament normals, que presenten anticossos contra el virus (Gallo n'ha trobat en 7 de 17 homosexuals sans).

Fins i tot, hi ha la possibilitat d'estudiar la història

natural del virus. Els orígens potser siguin a Àfrica Central (gairebé tots els casos descrits a Europa guarden alguna relació amb aquesta àrea geogràfica) a partir d'algun avantpassat comú amb HTLV-I i -II; aquest hauria sofert algun canvi subtil recentment en el seu genoma i hauria estat transmès directament als EUA o, més probablement, a través d'Haití (llocs de major incidència).

El cas d'una malaltia molt greu apareguda a les darreries del segle XX i el descobriment de la seua causa tres anys després de descriure's el primer cas, pot ser un bon motiu de reflexió sobre la trajectòria de la ciència, i particularment, la biomedicina. La troballa no ha estat una culminació casual ni la tasca de només tres anys. L'èxit és per a grups d'investigadors amb l'ambient i les condicions per a fer-se les preguntes adequades i amb els mitjans necessaris per a respondre-les.

\* Juli G. Peretó treballa al Departament de bioquímica de la Facultat de ciències de la Universitat de València (Burjassot).

## Tècniques automàtiques de diagnosi prenatal

**É**s obvi que el desig de tota dona embarassada fóra poder disposar d'un mètode de diagnosi prenatal que informés amb exactitud sobre el risc que pot tenir el seu fill de néixer amb malformacions, malalties o propensió a determinades disfuncions. Sens dubte, aquest és també el desig dels metges, que avui encara es belluguen amb un cert grau d'incertesa.

Certament existeixen diversos mètodes de diagnosi prenatal, com ho és, per exemple, l'anàlisi de cèl·lules fetals (obtingudes per punció del líquid amniòtic)

o la fetuscòpia (l'examen del fetus amb l'ajut d'un tub molt fi de fibres òptiques). Però aquests mètodes tenen dos desavantatges en comú: la informació que donen és parcial i són cars. Altrament, només s'apliquen en determinats casos, quan hi ha sospites fundades que indiquen una certa probabilitat de malformacions o de malalties.

Per salvar aquests inconvenients, s'està desenvolupant a diversos països, i especialment als Estats Units, una tècnica de diagnosi prenatal automàtica que algun dia, no gaire llunyà, serà

aplicada a totes les futures mares de forma sistematitzada i no massa onerosa. Els principis i el funcionament d'aquesta tècnica van ser presentats pel Dr. Robert S. Ledley, de la Georgetown University Medical Center de Washington, en una reunió celebrada el 1984 per l'Associació Americana per a l'Avenç de les Ciències.

Actualment, els investigadors americans enllesteixen dos sistemes de diagnosi. L'un per a determinar les anomalies més generals del material cromosòmic (anomalies del nombre o de la morfologia dels cromoso-

mes), que sovint es tradueixen en malformacions importants i deficiències intel·lectuals profundes. L'altre sistema detectarà de manera molt més precisa les anomalies dels gens, que poden significar malalties més o menys greus i predisposició a tenir problemes de diversos tipus.

La diagnosi pot realitzar-se tan aviat com l'embrió es fixa sobre la paret uterina. A partir d'aquest moment, l'embrió s'envolta d'una capa de cèl·lules que formen el trofoblast que esdevindrà la placenta, òrgan de comunicació intermediari entre la

mare i el fetus. Aquestes cèl·lules esmentades contenen ADN fetal i no maternal, per tant, són vàlides per a informar sobre l'esdevenidor de l'ésser humà en formació.

En la pràctica hom efectua una extracció d'algunes cèl·lules del trofoblast per aspiració, mitjançant un tub que s'introdueix pel coll de l'úter (mètode anomenat aspiració transcervical).

Aquest mostreig s'efectua generalment als voltants de la desena setmana de l'embaràs. Les cèl·lules que s'extreuen són cultivades amb la finalitat d'aconseguir la seva multiplicació però quan hom les vol observar, el seu desenvolupament és bloquejat mitjançant productes químics per a conservar-les en l'estudi de la profase o la metafase.

**Cariotip humà on els 46 cromosomes estan ordenats per parelles homòlogues. Es pot observar que el cromosoma nº 21 està repetit tres cops: és la malaltia anomenada trisomia 21. (Gentileza de la Unitat de Recerca Biomèdica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona).**



Arribats en aquest punt, val la pena fer una breu ullada al procés de divisió cel·lular (la mitosi) per comprendre l'interès de mantenir les cèl·lules en aquestes etapes determinades del seu desenvolupament.

En la mitosi, el nucli travessa quatre fases que són, consecutivament, la profase, la metafase, l'anafase i la telofase. Quan la cèl·lula és

trouba en estat de repòs, les cadenes d'ADN que existeixen al nucli (i que durant la divisió cel·lular formaran els diferents cromosomes) formen una massa poc diferenciable. A la profase, o primera etapa de la mitosi, els cromosomes es condensen i es fan perfectament distingibles els uns dels altres.

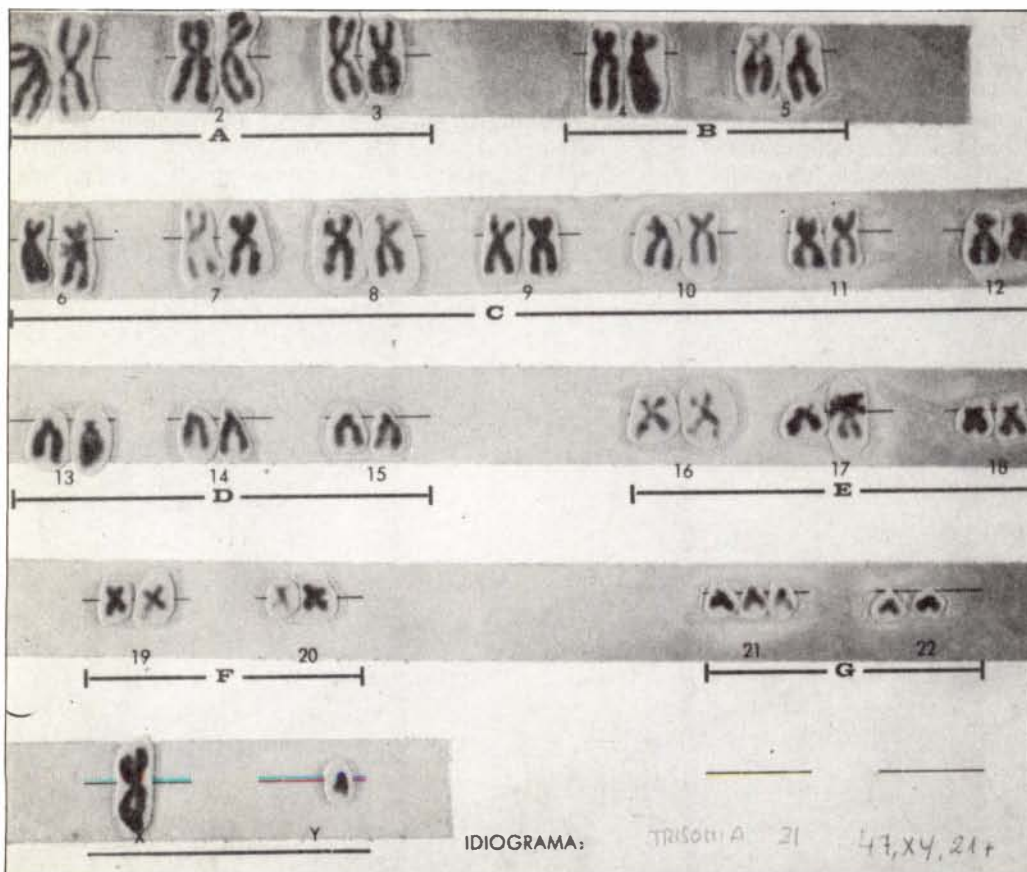
En el transcurs de la metafase, els cromosomes es

**Cariotip humà. La preparació està tractada amb tripsina i tinció GEMSA. S'observen les bandes en què queden dividits els braços dels cromosomes per efecte de la tinció (gentileza de la Unitat de Recerca Biomèdica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona).**

reuneixen el bell mig del nucli, on es reparteixen segons un pla equatorial. A l'anafase cada cromosoma es divideix en dos i, finalment, a la telofase, els dos conjunts de cromosomes migren cada un vers un pol de la cèl·lula, on formen dos nous nuclis. Aleshores la cèl·lula s'escindeix i els cromosomes reprenen el seu estat habitual i esdevenen indiscernibles dins del nucli.

Per tant, al moment de la profase i de la metafase els cromosomes estan perfectament individualitzats i distingibles. D'aquí l'interès de bloquejar la divisió cel·lular en el transcurs d'una d'aquestes dues fases.

Un cop bloquejades, les cèl·lules són instal·lades en una placa i sotmeses a l'acció de colorants. La paraula cromosoma aludeix a la gran sensibilitat d'aquests a determinats colorants (cromo = color, soma = cos). Aquests colorants fan una tinció mercès a la qual el cromosoma queda dividit en





diverses bandes transversals de diferents colors. L'ordre de successió d'aquestes bandes diferencia els diferents cromosomes. Així doncs, gràcies a la topografia de les bandes de color es pot identificar individualment cada cromosoma al microscopi. Un cop l'operació de colorar és acabada, les cèl·lules passaran per l'anàlisi automàtica.

El Dr. Ledley ha preparat en el seu laboratori un sistema de microcòpia dirigit per ordinador i anomenat SPIDAC que permet una completa exploració de les cèl·lules i una anàlisi de les imatges obtingudes.

L'ordinador està preparat per fixar la seva atenció en els cromosomes i negligir totes les altres imatges innecessàries. De seguida que un cromosoma és localitzat, la màquina apunta en la seva memòria la posició d'aquest, per tal de poder-lo retrobar ràpidament. Aquesta operació de localització del material cromosòmic demana tot just de 5 a 10 minuts i és unes 10 vegades més ràpida que si l'operació es realitza mitjançant l'observació humana.

Localitzats els cromosomes, l'ordinador comença l'anàlisi individual de cada cromosoma: els classifica en 23 parelles homòlogues, que corresponen al cariotip de l'home. Per fer aquesta classificació, la màquina procedeix a diferenciar els cromosomes segons la seva talla i la seva forma. Grosso modo, es pot comparar un cromosoma a una X amb els braços bastants allargats, amb un punt central on els quatre braços es troben i que s'anomena centròmer. L'ordinador comença per examinar cada braç i determinar la seva longitud. Tot seguit localitza el centròmer i determina la relació entre la longitud de cada braç i la longitud total cromosòmica.

Mitjançant l'observació i identificació cadascun dels cromosomes d'una cèl·lula, hom estableix el cariotip que permet diagnosticar algunes malalties hereditàries.

Efectuada aquesta classificació, la màquina comença l'estudi de les bandes, és aquella que s'hauria d'esperar o no, a cada tipus de cromosoma. També s'examinen les possibles aberracions cromosòmiques, tant en nombre com en morfologia. Bàsicament, aquestes possibles anomalies són: la trisomia, és a dir la presència d'un cromosoma de més (suplementari); la traslocació, transferència d'un tros de cromosoma a un altre cromosoma; la delecció, o pèrdua d'un fragment de cromosoma o d'un cromosoma sencer. Anomalies com aquestes produeixen generalment greus malformacions. Per exemple, la trisomia 21 (el cromosoma 21 es presenta tres vegades) comporta el mongolisme. La trisomia 13 és responsable de malformacions oculars, cardíques, renals, i genitals. La trisomia 18 provoca anomalies cardíques i encefàliques molt profundes que porten generalment a la mort. La síndrome de Turner (absència d'un cromosoma sexual) ocasiona esterilitat absoluta i definitiva i també anomalies morfològiques tals com el enanisme i el retard intel·lectual.

La segona part d'aquest sistema de diagnosi prenatal automatitzat és molt més complex, car del que es tracta és d'identificar els even-

tuals gens anormals. I els gens no són visibles al microscopi, ni tan sols a l'electrònic.

Un gen és un mínuscul tros de la llarga cadena d'ADN (o, per entendre'ns millor, un mínuscul tros de cromosoma). Es constitueix d'una seqüència determinada de nucleòtids disposats en un ordre rigorosament determinat. Aquests nucleòtids són extraordinàriament nombrosos en un gen determinat. Com que n'hi ha tants, no és difícil que es pugui donar un canvi en el seu ordre, la qual cosa comporta un greu desordre en el missatge codificat en els gens i porten a una malaltia genètica.

Quatre bases (adenina, citosina, guanina i timina) constitueixen aquesta seqüència de nucleòtids. Coneguda la seqüència, es poden fabricar unes sondes que permetran cercar el gen que ens interressi.

Aquesta sonda pot ser o bé una seqüència d'ADN complementària de la seqüència d'ARN (àcid ribonucleic), que és com una imatge mirall de la seqüència d'ADN i que de manera natural es forma en el nucli cel·lular. La seva missió és portar el missatge codificat en els gens fora on els ribosomes "llegiran" la seqüència d'ARN per fabricar les proteïnes que aquest ARN

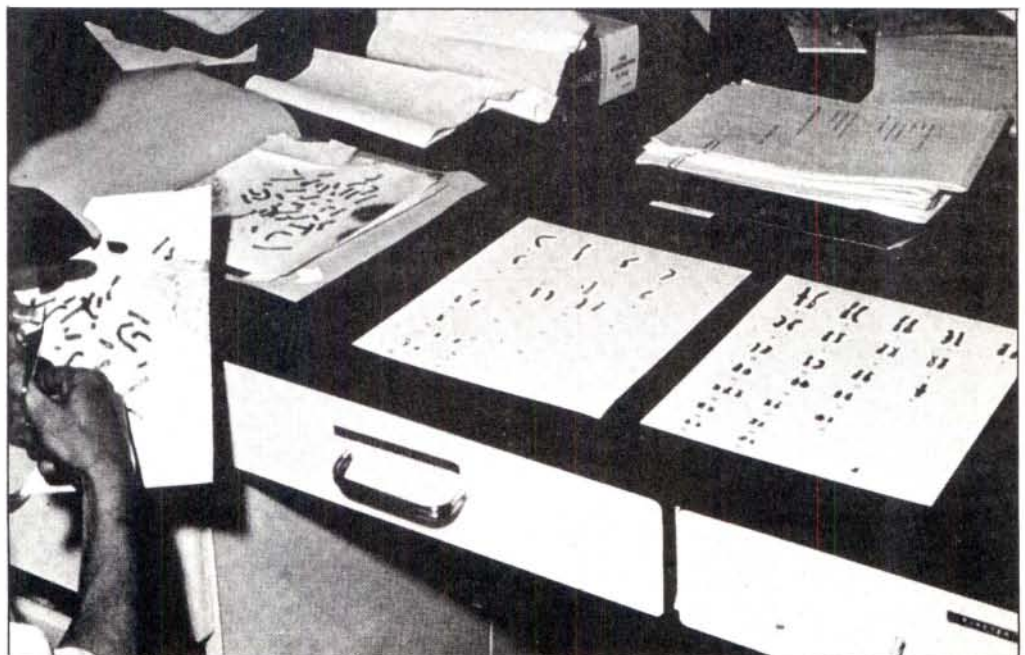
determina.

Tant la sonda feta d'ARN complementari com d'ARN mirall es comporten de la mateixa manera: buscaran el seu gen corresponent en la seqüència d'ARN per acoblar-s'hi. Aquesta tècnica s'anomena hibridació i pot realitzar-se automàticament. Per fer-ho es comença per fragmentar la cadena d'ADN que hom vol estudiar mitjançant uns enzims de restricció. Aquests enzims tallen la cadena d'ADN en uns indrets precisos, generalment entre els gens.

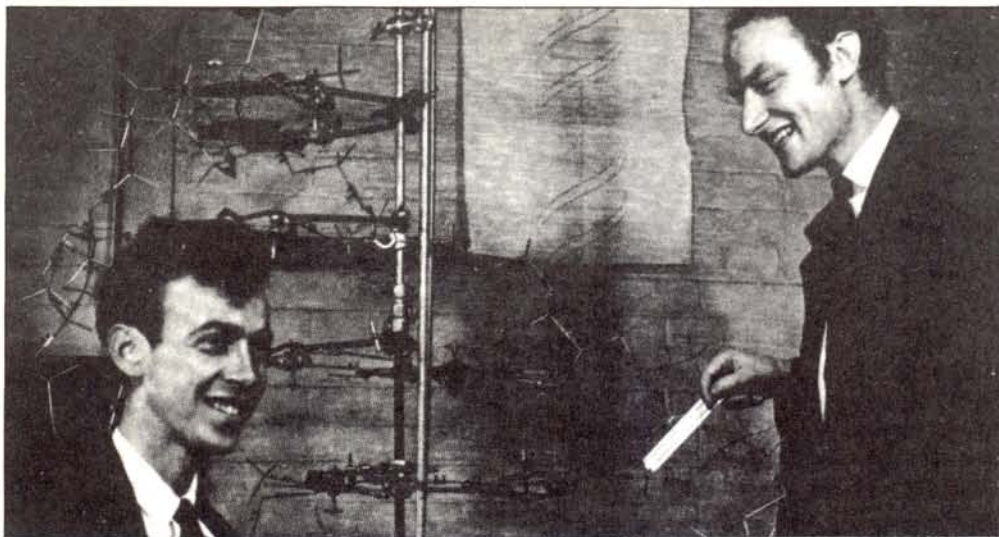
Un cop aquests fragments han estat obtinguts, se'ls posa en una placa de gelatina on seran seleccionats per ordre de grossor, tot fent passar un corrent elèctric en la mencionada gelatina.

El trossos més llargs i pesats migren, a causa del corrent amb menys velocitat que els fragments més curts (principi d'electroforesi).

Un cop realitzada aquesta migració, es disposen sobre la gelatina en els indrets precisos les diverses sondes específiques dels gens buscats; aquestes sondes han estat marcades radioactivament. El conjunt es manté a una temperatura constant de 42 °C durant unes dues hores, temps suficient perquè cada sonda s'acobli amb el seu gen complementari, sempre que el gen sigui ben







Watson i Crick elaborat el model de l'ADN, contribuïren a esbrinar el model genètic.

constituït i la seva seqüència correspongui per tant a la complementària de la sonda.

Finalment, un rentatge de la placa de la gelatina elimina les sondes que no han trobat el gen complementari i aleshores es fa un cens de les taques radioactives per saber si els gens que es busquen existeixen i si són normals.

Per a l'anàlisi de les taques de radioactivitat en la placa de gelatina, el Dr. Ledley i el seu equip han concebut un detector de radioactivitat molt eficaç que permet de reduir el temps necessari per a aquesta operació. Hom pensa que quan el sistema sigui millorat es podrà fer la hibridació i el reconeixement dels gens buscats en sis hores. I es podran tractar simultàniament sis mostres.

Aquestes investigacions sobre els gens són del més alt interès perquè la presència d'un gen defectuós pot causar nombroses i greus perturbacions. Algunes malalties que tenen aquest origen es tradueixen en diverses malformacions congènites (dits supernumeraris, o que falten, malformacions cardiovasculars); unes altres es manifesten per problemes metabòlics persistents, que duraran tota la vida del pacient. Aquest és el cas, per exemple, de la galactosèmia o acumulació de galactosa en l'organisme causada per una deficiència per a enzimàtica deguda a la deficiència d'un gen. Aquesta acu-

mulació produeix lesions oculars, un retard del creixement mental i, en un terç dels casos, la mort. Un diagnòstic precoç i l'exclusió total de galactosa a l'alimentació poden assegurar una existència normal.

Algunes de les malalties més conegudes produïdes per causa del mal funcionament d'un gen són l'anèmia falciforme i la talassèmia, dos tipus d'anèmia debilitant que necessiten tractaments costosos i poden portar la mort. Segons l'Organització Mundial de la Salut, uns 200.000 nens moren cada any per aquest motiu.

Algunes d'aquestes malalties, localitzades a temps, poden ser tractades amb èxit. Ja hem parlat del cas de la galactosèmia i podríem esmentar també la fenilcetonúria que és la incapacitat de l'organisme de transformar la fenilalanina en tirosina. Si no hi ha tractament, el nadó es converteix en pocs mesos en un idiota profund i irreversible. Si, en canvi, el diagnòstic s'estableix abans de la naixença, un règim dietètic que redueixi al mínim indispensable l'aportació alimentària de fenilalanina permetrà un desenvolupament normal de l'infant. Cal dir, però, que un gran nombre de malalties genètiques són encara inguaribles.

Segons el Dr. Ledley, l'anàlisi genètica haurà de permetre en un futur altres aplicacions molt interessants, entre les quals nosal-

tres destacariem la reaparició del gens del càncer, aquests famosos oncògens que interessan els investigadors i que podrien predisposar a l'adquisició de la malaltia. El sistema també es podria utilitzar per a controlar la qualitat dels gens sintetitzats al laboratori per enginyeria genètica.

Quan aquest sistema de diagnosi prenatal sigui perfeccionat, no hi ha dubte que s'hi trobaran gran quantitat d'aplicacions, tant en la medicina com en la investigació. A mesura que es vagin fent progressos desxifrar el genoma humà (el genoma és el conjunt de gens que posseeix un individu i n'hi ha diverses desenes de milers repartits en els 46 cromosomes), que serà totalment determinat cap a la fi d'aquest segle, el nombre de malalties genètiques que es podran detectar creixerà en proporció. Econòmicament parlant, la majoria de malalties degudes a aberracions del material genètic són cròniques i requereixen atencions constants que són molt cares.

Fins aquí l'exposició, necessàriament breu i per tant poc precisa, del sistema. Hi ha, però, una qüestió important: què passarà quan la diagnosi prenatal sigui banalitzada per la seva aplicació a tothom, i tota dona embarassada pugui conèixer, tot just unes setmanes després de la fecundació, les imperfeccions del seu embrió? Aquesta informació sobre la

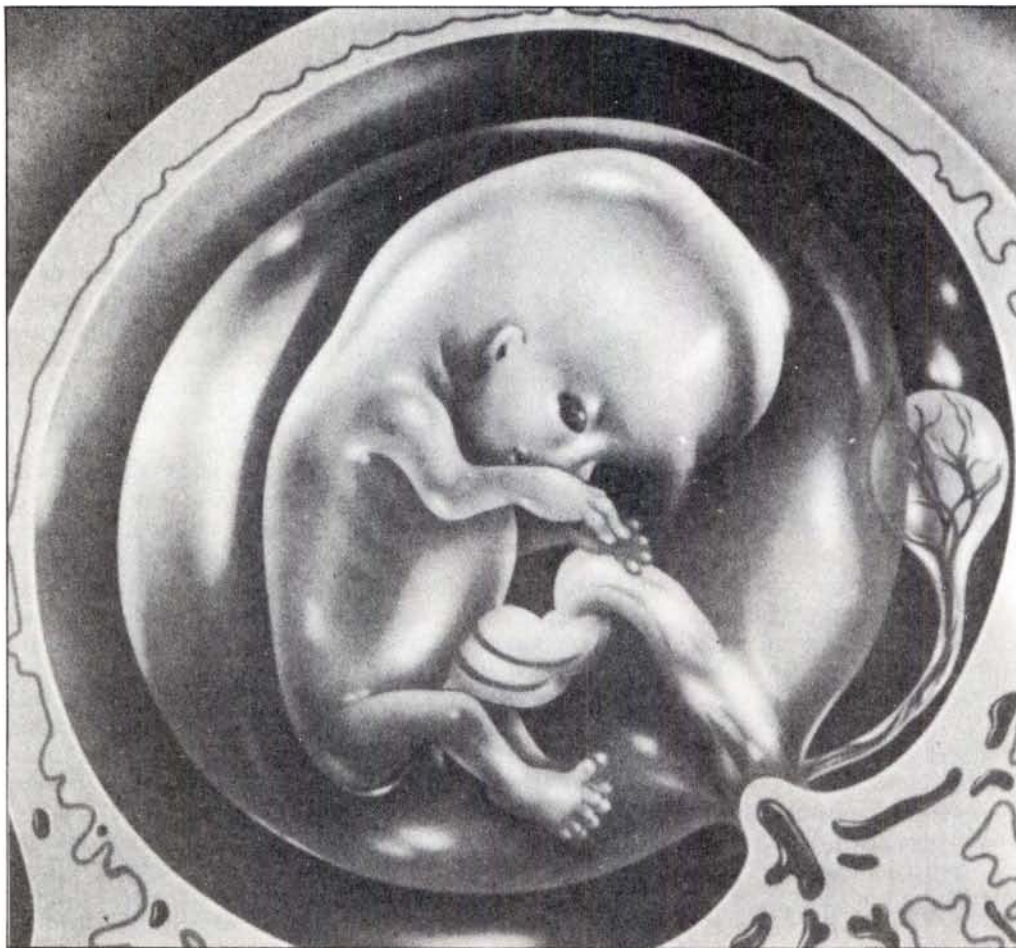
qualitat de l'infant que a de néixer, ¿no augmentarà potser el nombre d'avortaments o revifarà les velles idees de millorament de la raça humana? Com es definiran els marges o límits que s'acceptaran com a vàlids per a permetre un avortament terapèutic quan totes les malalties genètiques puguin ser identificades, des de l'absència de cervell del fetus fins al simple daltonisme? I qui ho decidirà, això?

Els antics consideraven la naixença d'un nen anormal com un càstig dels déus i era considerat immoral el desig de conservar amb vida aquests infants. A la Grècia antiga, com també a Roma, l'infanticidi era una pràctica corrent i acceptada.

Les actituds han canviat molt i no ha estat fins fa molt poc que el nostre país ha permès realitzar l'avortament terapèutic. Però la tendència és que cada cop es permet una liberalització més gran d'aquestes qüestions.

La cirurgia prenatal és una disciplina nova i amb moltes possibilitats, però la veritable esperança en el terreny curatiu és la teràpia genètica que consistirà en la reparació o el reemplaçament dels gens defectuosos. Però, amb tota probabilitat, caldrà esperar encara molts anys per veure aquestes esperances convertides en realitat. Caldria conèixer el gen defectuós, i que un gen normal pogués reemplaçar-lo i assegurar les seves funcions. Les experiències realitzades en animals demostren que perquè un gen pugui ser inserit en un organisme, en substitució d'un altre, cal que aquest trasplantament s'efectuï molt poc temps després de la fecundació, en un moment en què l'anàlisi de les malalties genètiques no és encara possible. I a més cal que aquesta fecundació hagi estat realitzada in vitro.

Hi ha una altra solució: in-



Fetus humà d'aproximadament vuit setmanes després de la fecundació.

troduir després del naixement gens sans perquè la seva expressió corregeixi els efectes dels gens anormals. De moment, però, aquesta tècnica amb prou feines si ha estat experimentada.

El mètode que avui dia té més probabilitats d'èxit és la reactivació dels gens defectuosos inactius. Això ha estat realitzat per un equip americà que mitjançant un enzim ha aconseguit reactivar el gen responsable de la talassèmia i fer-lo funcionar per fabricar l'hemoglobina que, si falta, produeix l'anèmia.

Com hem vist breument, els secrets genètics cada cop ho són menys, i avancem vers un control cada dia més important de la salut genètica. Ens caldrà estar molt atents, aquests pròxims anys, a les moltes novetats que es produiran sobre el tema.

## I Trobada de joves naturalistes de Catalunya

**O**rganitzat pel Centre Territorial de Ciència i Tecnologia de la Vall del Ges, l'Escola de la Natura "La Vola" i l'Ajuntament de Torelló, s'ha celebrat a Torelló la I Trobada de Joves Naturalistes de Catalunya durant els dies 14, 15 i 16 de desembre de 1984.

La trobada ha aplegat 63 persones d'arreu de Catalunya provinents de les comarques de: Barcelonès, Segrià, Osona, Vallès Oriental, Vallès Occidental, Montsià, Empordà i Ripollès.

L'objectiu de la Trobada era reunir naturalistes de tot Catalunya per tal de donar a conèixer treballs que s'estan realitzant i presentar la possibilitat de coordinar persones i grups.

Els assistents a la Trobada acordaren:

1.- Que per a anar endavant amb els objectius abans decidits, és necessària la continuïtat d'aquestes trobades. La Institució Altempordanesa de Defensa i Estudi de la Natura (IADEN) es compromet a organitzar la pròxima l'any vinent als Aiguamolls de l'Empordà.

2.- Coordinar els grups comarcals i crear-ne de nous allí on en manquin perquè l'estudi i la defensa de la natura els duguin a terme els naturalistes de la pròpia terra i que s'estableixin contactes entre les diferents comarques per a adquirir més força.

3.- Davant la preocupació de tots per la conservació de

l'entorn, fer un curset amb tècnics de la defensa de la natura per tal de conèixer la normativa legal actual pel que fa a la regulació de parcs naturals i qualsevol paratge natural, així com les accions legals que es poden dur a terme davant qualsevol alteració abusiva de l'entorn.

4.- Accelerar la sortida d'una llei de caça que reguli, mitjançant un examen, l'obtenció de la llicència, per tal d'assegurar un grau necessari de coneixements sobre la natura entre els nous caçadors.

5.- Impulsar la divulgació de temes relacionats amb la defensa i l'estudi de la natura a les escoles i a altres ambients.

Com a cloenda dels actes, el diumenge dia 16 es va fer una excursió conjunta al bosc de la Grevolosa, a la Vola, una de les millors fagedes de Catalunya. Finalment, només ens manca esmentar la importància històrica d'aquest fet ja que és el primer cop que una trobada d'aquesta mena es realitza a Catalunya i fora d'una gran ciutat, amb què s'ha ajudat a la descentralització de la cultura.

*Centre Territorial de Ciència i Tecnologia de la Vall del Ges*