

QUÈ HI HA DARRERE DEL GENOMA?

Coordinat per Fernando González Candelas *

L'ENTRADA EN EL NOU MIL·LENNI HA MARCAT UNA FITA PER A LA BIOLOGIA AMB LA PUBLICACIÓ DE LA SEQÜÈNCIA DEL GENOMA HUMÀ. AQUEST PROJECTE, COMPLETAT EN TEMPS RÈCORD GRÀCIES A LA COMPETÈNCIA ESTABLERTA ENTRE DOS GRUPS (UN FINANÇAT PÚBLICAMENT PELS GOVERNOS DE DIVERSOS PAÏSOS, L'ALTRE DERIVAT D'UNA INICIATIVA PRIVADA), ESTÀ MARCANT UN ABANS I UN DESPRÉS EN LA FORMA D'ENTENDRE LA BIOLOGIA I TOTES LES DISCIPLINES QUE S'HI RELACIONEN, EN ESPECIAL LA MEDICINA.

DES DE FA UNS MESOS, SOM BOMBARDEJATS GAIREBÉ A DIARI AMB NOTÍCIES SOBRE LES NOVES APLICACIONS DE LA GENÒMICA, SOBRE EL DESCOBRIMENT D'UN GEN RESPONSABLE DE TAL MALALTIA O TAL ALTRA, SOBRE LA POSADA A PUNT D'UN NOU MÈTODE DE DETECCIÓ PRECOÇ D'UNA MALALTIA QUE ES DESENVOLUPARÀ AMB CERTA PROBABILITAT EN EL FUTUR, SOBRE LES POSSIBILITATS DE DISSENYAR FÀRMACS INDIVIDUALITZATS O ELS ÚLTIMS AVENÇOS EN TERÀPIA GÈNICA. SIMULTÀNIAMENT, TAMBÉ S'ALCEN VEUS CRÍTiques, QUE ENS POSEN EN ALERTA SOBRE ELS PERILLS QUE ES DERIVARAN D'AQUESTES TÈCNiques, SOBRE ELS GREUS CONFLICTES ÈTICS, MORALS O RELIGIOSOS A QUÈ ENS VEIEM ABOCATS AMB LA SEUA APLICACIÓ, O SOBRE LA FALTA DE CONTROL SOCIAL SOBRE ELS DESENVOLUPAMENTS CIENTÍFICS QUE PODRIEN CONDUIR A LA CREAció DE "SUPERRACES" O FORMES MÉS SUBTILS DE DISCRIMINACIÓ SOCIAL.

SÓN MOLTES, PER TANT, LES QÜESTIONS QUE LA SOCIETAT ES PLANTEJA I ES PLANTEJARÀ EN ELS ANYS PRÒXIMS COM A CONSEQÜÈNCIA DE LA INVESTIGACIÓ EN GENÒMICA I AMB AQUEST NÚMERO DE MÈTODE INTENTEM CONTRIBUIR A AQUEST INCIPIENT DEBAT EXPOSANT, NI QUE SIGA BREUMENT, EN QUÈ CONSISTEIX LA GENÒMICA, COM S'APLICA I QUINS PROBLEMES ENS PERMET RESOLDRE I QUINS ENS CREA AL SEU TORN.

*Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Departament de Genètica. Universitat de València.



A l'esquerra, fragment de la imatge produïda en un seqüenciador automàtic d'àcids nucleics amb els quals s'obté la seqüència dels genomes. Cada color representa un nucleòtid diferent. L'ordre en què apareixen aquests en el gel correspon a la seua disposició en el genoma.



QUÈ ÉS EL GENOMA?

Fernando González Candelas *

WHAT IS BEHIND THE GENOME? THE PUBLICATION OF THE HUMAN GENOME SEQUENCE OPENS UP A BROAD SPECTRUM OF POSSIBILITIES THAT WILL AFFECT EVERY WALK OF LIFE, FROM MEDICINE AND AGRICULTURE, TO LAW AND ECONOMY. GREAT HOPES HAVE BEEN RAISED, BUT ALSO WORRIES AND UNCERTAINTIES, OCCASIONALLY OUT OF ALL PROPORTION, AS A CONSEQUENCE OF A GENERAL LACK OF KNOWLEDGE ABOUT WHAT EXACTLY A GENOME REPRESENTS AND THE THRESHOLD OF OUR KNOWLEDGE AND ABILITIES TO MANIPULATE IT. IT IS EVIDENT THAT NOW WE ARE ONLY AT THE POINT OF ENTERING THIS REVOLUTION AND, CONSEQUENTLY, THE DEBATE ON WHAT LIMITS SHOULD BE SET ON THE APPLICATIONS DERIVED FROM THIS KNOWLEDGE SHOULD BE OPEN TO SOCIETY AS A WHOLE. IN THE ARTICLE THE AUTHOR SET OUT TO CONTRIBUTE TO THIS PROCESS BY PROVIDING SOME OF THE INFORMATION NEEDED TO UNDERSTAND WHAT IS BEHIND A GENOME SEQUENCE.

El genoma és el conjunt del material hereditari d'un organisme, la seqüència de nucleòtids que especifiquen les instruccions genètiques per al seu desenvolupament i funcionament i que són transmeses de generació en generació, de pares a fills. A més dels gens pròpiament dits, s'hi inclouen regions espaiadores, regions reguladores, restes de gens antany funcionals i moltes seqüències més de funció o paper encara desconegut, si és que en tenen cap. De fet, en el genoma humà, a penes l'1,5% del material hereditari té una funció codificant, és a dir, correspon al que solem entendre per gens. Per tant, el genoma d'un organisme és el dipositari de la informació que permet que cada organisme es desenvolupi i responga a les exigències imposades pel medi. Però, a més, el genoma és dipositari dels canvis que, al llarg de la història de l'espècie corresponent i de totes les seues antecessores, n'han permès la supervivència fins als nostres dies. En conseqüència, en el genoma s'emmagatzema informació de dos tipus: una d'immediata utilitat per a l'organisme i una altra que serveix com a registre històric d'aquest i dels seus ancestres (figura 1). Ambdós tipus d'informació són explotats per la biologia actual, tant al seu vessant funcional com en l'històric o evolutiu.

Al voltant del genoma es plantegen diverses qüestions que convé aclarir. La primera té a

veure amb la seua capacitat per a determinar totalment o parcialment el funcionament de l'organisme. A manera d'analogia, podríem comparar el genoma amb els plànols d'una casa elaborats per un arquitecte en el seu estudi. El resultat final depèn de moltes decisions i intermediacions no sempre previsibles: la disponibilitat de materials en cada moment, la interpretació realitzada pel director d'obra, la solució adoptada davant d'algun imprevist, les modificacions introduïdes pel propietari, fins i tot les preferències estètiques d'aquests! Per tant, l'edifici final pot diferir de l'imaginat inicialment per l'arquitecte que el va planificar, però aquestes diferències es produeixen més fàcilment en detalls accessoris i menys en els fonamentals. Igualment, podem dir que el genoma d'un organisme conté un conjunt d'instruccions, però que la forma en què aquestes es porten a terme depèn al seu torn de contingències ambientals i històriques que poden portar a diferències entre plànols (o fragments d'ells) en principi iguals. En conseqüència, la naturalesa de les instruccions genètiques no és completament determinista en tots els casos, si bé hi ha una sèrie de processos en què sí que es compleix aquesta perfecta relació entre herència i expressió final.

Una altra qüestió que hem d'aclarir és que no hi ha una relació un a un entre gens i

«DEL GENOMA HUMÀ, A PENES L'1,5% DEL MATERIAL HEREDITARI TÉ UNA FUNCió CODIFICANT, ÉS A DIR, CORRESPON AL QUE SOLEM ENTENDRE PER GENS»



caràcters observables o, almenys, que aquesta relació dista molt de ser general. En algunes ocasions, un únic gen determina un caràcter completament: per exemple, el sistema sanguini ABO o el grup Rh són determinats per un sol gen, respectivament. Aquesta mateixa situació es presenta amb certes alteracions genètiques i amb el desenvolupament de patologies, la qual cosa facilita enormement el diagnòstic precoç i obre les possibilitats per a la teràpia genètica. Però molts caràcters, la gran majoria, incloent-hi moltes condicions d'interès per a la medicina o la psicologia, tenen una base poligènica, és a dir, no existeix "el gen" que determina el caràcter de forma unívoca, sinó que aquest és el resultat de l'acció simultània de molts gens, en ocasions centenars, no tots amb la mateixa participació i damunt s'hi ha d'afegir l'efecte de l'ambient adés comentat. Molts dels debats clàssics sobre el determinisme genètic dels trets de la conducta i la personalitat, o la intel·ligència, sorgeixen d'una apreciació incorrecta d'aquesta naturalesa dual de l'expressió dels caràcters.

Finalment, i com a sistemes complexos que som tots els éssers vius, hem de considerar el paper que tenen les interaccions entre les fraccions components del genoma a l'hora d'especificar el resultat final, almenys en el seu component genètic. Sabem que un gen pot afectar més d'un caràcter i que un caràcter pot ser afectat per més d'un gen. Per tant, una modificació en un gen pot provocar alteracions en diversos caràcters, el que coneixem com a efectes pleiotròpics, i l'expressió d'un cert caràcter pot dependre de quines variants es troben presents en dos o més gens diferents, situació que dóna lloc al fenomen conegut com a epístasi. Donat el nombre de gens presents en qualsevol organisme (desenes de milers en el cas d'animals i plantes), s'obre un extraordinari ventall de possibilitats d'interacció entre dos o més gens. Actualment no hem arribat a assolir ni tan sols una idea aproximada del paper que exerceixen les epístasis en la gran majoria de caràcters fenotípics.

COM S'ESTUDIEN ELS GENOMES?

Si bé la seqüenciació del genoma humà marca una fita en la biologia, les contribucions d'altres disciplines científiques han estat imprescindibles per a aconseguir-la. El projecte s'ha beneficiat d'avenços en la química, la física, les matemàtiques, la informàtica, i ha donat lloc, fins i tot, al naixement d'una nova disciplina integradora, la bioinformàtica, sense la qual no s'hauria pogut culminar, com veurem posteriorment. No ens pot estranyar, doncs, que entre els integrants dels equips que han aconseguit completar la seqüència del genoma humà es troben científics de disciplines molt disperses. Això mateix es repeteix en els equips que han aconseguit desxifrar les seqüències d'altres organismes. L'estudi del genoma en la seua integritat és el resultat d'avenços tècnics i conceptuals que van començar fa uns vint-i-cinc anys, quan Fred Sanger i Walter Gilbert desenvoluparen dos mètodes per a obtenir la seqüència de nucleòtids d'un fragment petit de DNA. Al cap de poc, el primer d'ells va aconseguir seqüenciar el genoma d'un bacteriòfag, un virus que infecta cèl·lules bacterianes, el ϕ X174. Immediatament van començar a acumular-se seqüències de genomes vírics, seguides, a principis dels anys 80 per la seqüència del genoma mitocondrial humà. L'obtenció de cada una d'aquestes seqüències representava la culminació d'una àrdua tasca de mesos, fins i tot anys, a pesar que aquests genomes només contenen uns pocs milers de nucleòtids. Atès que el genoma humà conté uns 3.000 milions de nucleòtids, el salt que representa passar de seqüenciar un genoma viral a l'humà semblava infranquejable el 1980, quan David Botstein i els seus col·laboradors van proposar aquest objectiu a la comunitat científica. L'interval de gairebé una dècada entre la proposta inicial i la decisió política final de portar-la a terme va permetre que es produïren avenços decisius en diversos fronts, com en les tècniques de mapatge físic, que per-

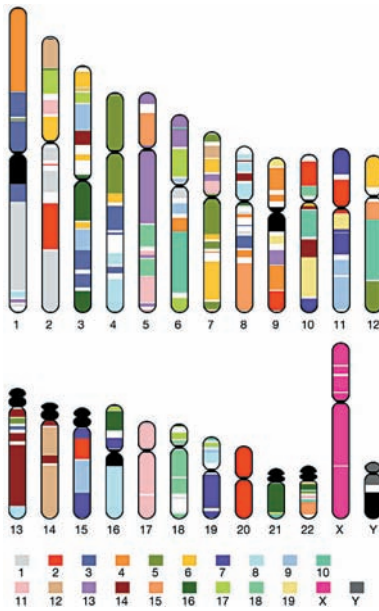


Figura 1. Comparació entre els cromosomes del ratolí i de l'home. Mitjançant el codi de colors, que corresponen als cromosomes del ratolí indicats en la part inferior, pot apreciar-se a quins fragments dels cromosomes humans són equivalents, entenent com a tal la conservació dels gens que s'hi contenen. Queda de manifest que des de la separació dels llinatges de rosegadores i humans s'han produït nombrosos canvis en la disposició cromosòmica, però el contingut total en gens d'ambdós organismes és molt semblant.

DNA

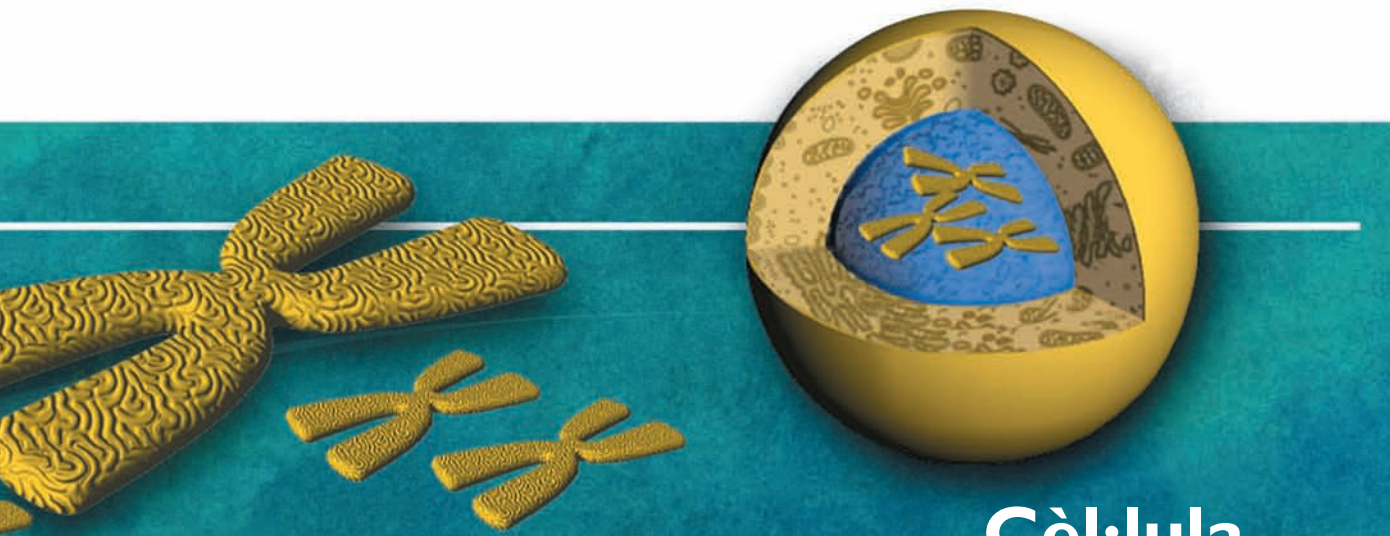
La molècula de la vida

Bilions de cè·l·lules

Cada cè·l·lula:

- 46 cromosomes humans
- 2 metres de DNA
- 3 milions de subunitats de DNA (les bases A, T, C, G)
- Aproximadament 30.000 codis genètics per a proteïnes que executen moltes funcions vitals

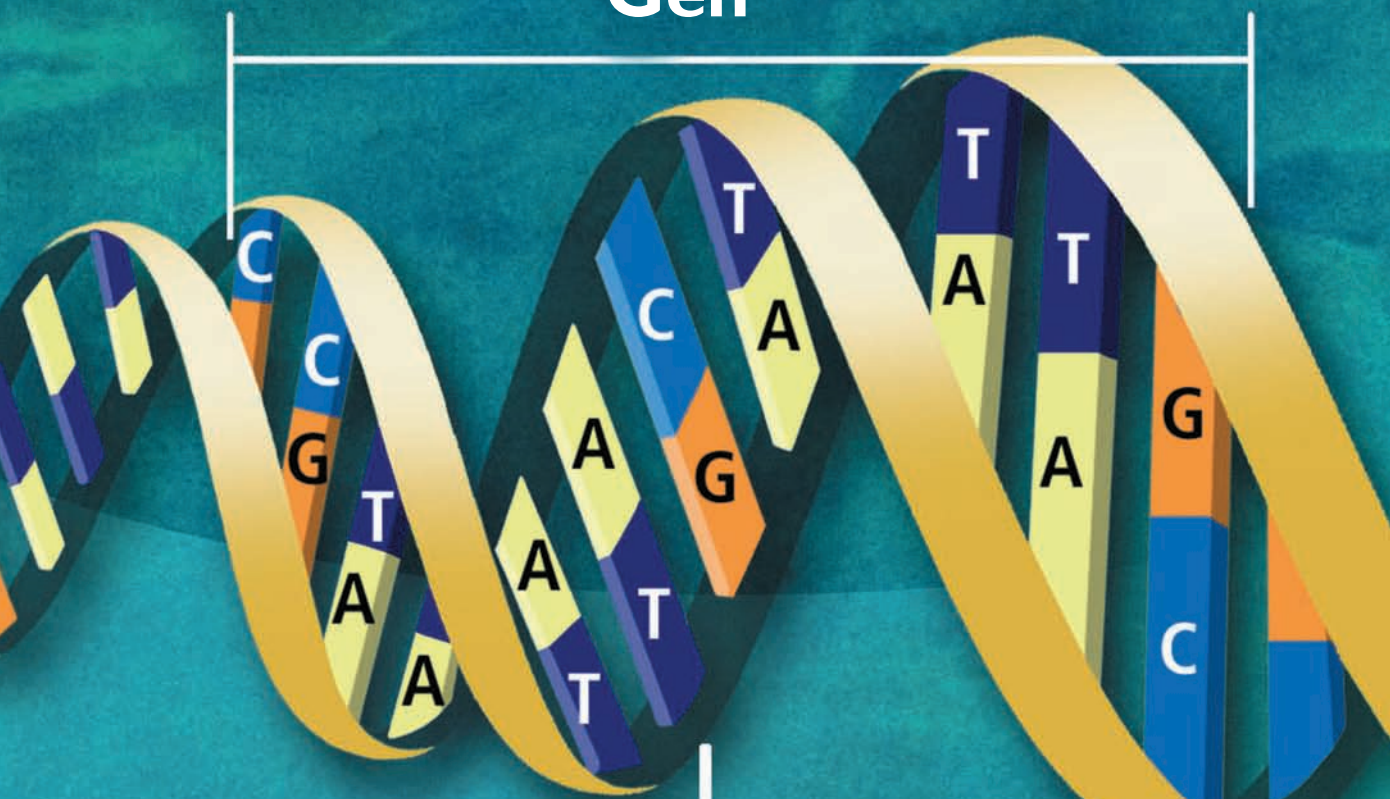




Cromosomes

Cè·l·ula

Gen



Proteïna

El genoma és el conjunt del material hereditari d'un organisme, la seqüència de nucleòtids que especifiquen les instruccions genètiques per al seu desenvolupament i funcionament i que són transmeses de generació en generació, de pares a fills. Per tant, el genoma d'un organisme és el dipositari de la informació que permet que cada organisme es desenvolupi i responga a les exigències imposades pel medi.

QUÈ HI HA DARRERE DEL GENOMA?



MONOGRÀFIC

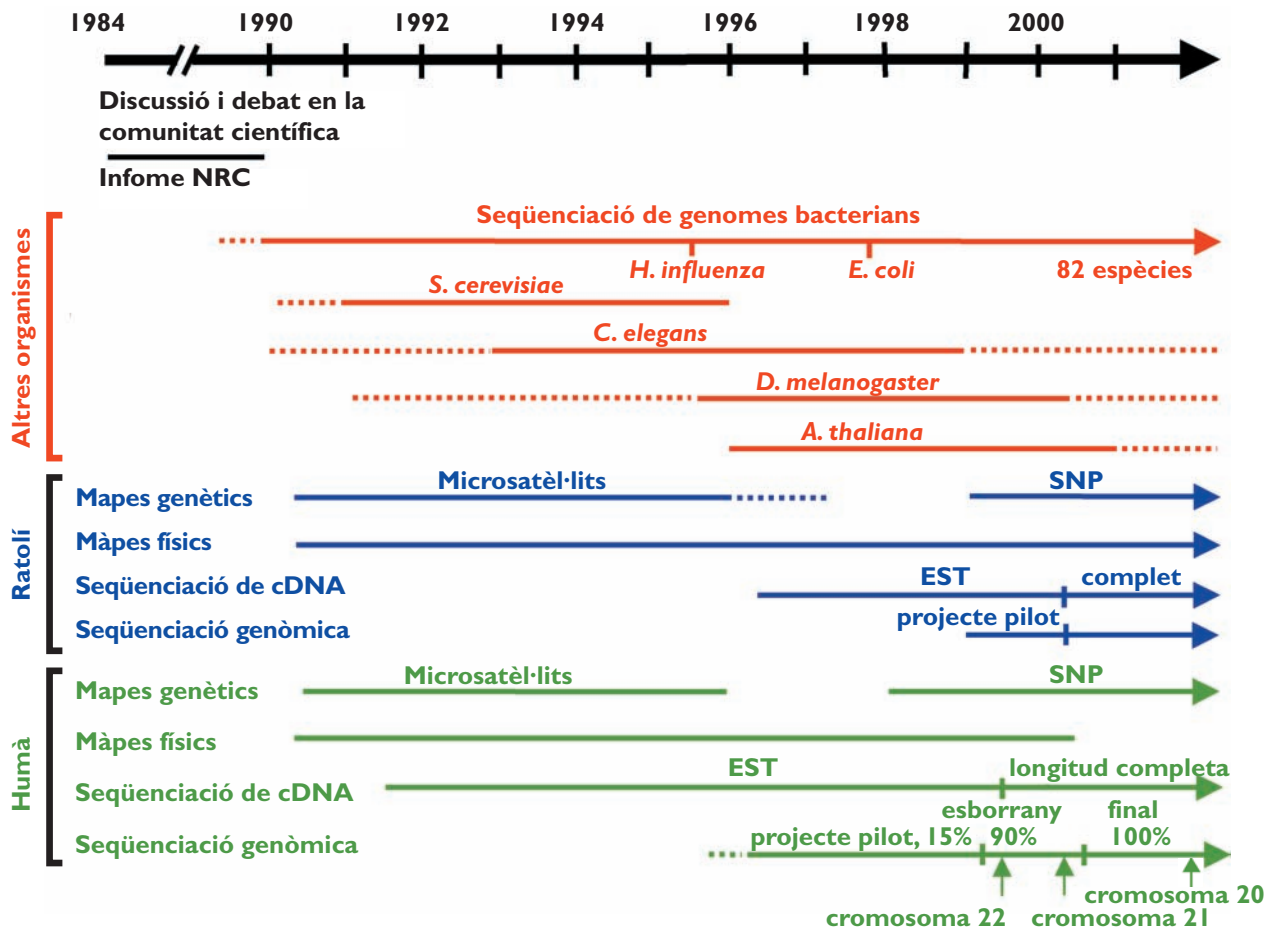


Figura 2. Gràfic temporal que mostra els avenços en la seqüenciació de genomes complets. En l'actualitat el nombre de projectes de seqüenciació de genomes complets en marxa supera els dos centenars, als qual caldria afegir-ne molts més que porten a terme empreses privades i que no són fets públics a la comunitat.

meten l'aïllament de gens i regions concretes a partir de la seua localització cromosòmica, i en les estratègies de seqüenciació mitjançant "perdigonades" aleatòries, que posteriorment van permetre d'automatitzar un procés que fins llavors era manual.

A finals de 1990 es va llançar el Projecte Genoma Humà amb la creació de centres de seqüenciació als Estats Units, Regne Unit, França i Japó i amb el suport de la Comunitat Europea. En els cinc anys següents es va progressar ràpidament en dos fronts: d'una banda, la construcció de mapes genètics i físics dels genomes humà i de ratolí, la qual cosa va facilitar eines indispensables per a identificar gens lligats a malalties i va fixar fites per a la seqüenciació posterior. Un segon front va ser la seqüenciació de dos genomes d'organismes eucariotes, el llevat *Saccharomyces cerevisiae*, utilitzat per a obtenir el pa i la cervesa, entre altres aliments, i el cuc nematode *Ca-*

norhabditis elegans (figura 2). En aquell moment, l'estratègia favorita per a la seqüenciació del genoma humà es desenvolupava en dues fases (figura 3). En la primera (figura 4), el genoma es dividia en fragments de grandària adequada (de només uns centenars de milers de bases) que eren, al seu torn, seqüenciats mitjançant l'estratègia de la perdigonada. Per a fragments d'aquesta grandària, l'estratègia de la perdigonada necessita que cada nucleòtid siga seqüenciat unes quantes vegades, quantificades amb el factor de cobertura o redundància, amb l'objectiu que no queden regions del fragment sense seqüenciar almenys una vegada. A mesura que el fragment és major en grandària, hi ha una tendència a no augmentar la redundància tant com és necessari a fi de garantir que cap nucleòtid es quede sense seqüenciar, per la qual cosa hi haurà alguns buits en la seua seqüència final. D'igual manera, per a obtenir



aquests fragments d'alguns centenars de milers de bases, se seguia una estratègia semblant, per la qual cosa cada regió genòmica havia d'estar representada diverses vegades si es volia que no se'n deixara cap sense analitzar. La segona fase completava l'estratègia cega de la perdigonada buscant de completar aquells possibles buits faltants en els dos nivells esmentats. Aquesta estratègia va ser l'adoptada pel consorci públic i havia de produir una primera seqüència cap al 2003.

En 1998, Craig Venter, prèviament un dels líders del consorci públic i llavors ja en el sector privat, va llançar el desafiament que va conduir finalment a l'acceleració de tot el procés. La seua proposta consistia a abandonar les fases de mapatge físic i ordena-

«MOLTS CARÀCTERS, LA GRAN MAJORIA, TENEN UNA BASE POLIGÈNICA, ÉS A DIR, NO EXISTEIX "EL GEN" QUE DETERMINA EL CARÀCTER DE FORMA UNÍVOCA, SINÓ QUE AQUEST ÉS EL RESULTAT DE L'ACCIÓ SIMULTÀNIA DE MOLTS GENS»

ció dels clons amb fragments grans per a passar directament a la seqüenciació completa del genoma mitjançant el mètode de perdigonada, deixant que nous algoritmes i ordinadors més potents s'encarregaren de l'acoblament de tota la seqüència. Rebuda amb escepticisme, almenys, la seua estratègia va demostrar la capacitat de seqüenciar un genoma complex en un temps rècord: va aconseguir seqüenciar el genoma (180

milions de nucleòtids) de *Drosophila melanogaster*, la mosca del vinagre i organisme model dels genètics des de principis del segle XX, en a penes un any. El seu grup va començar la seqüenciació del genoma humà (de fet, el genoma de cinc individus diferents) el 8 de setembre de 1999 i va concloure la fase d'obtenció de dades el 17 de juny del 2000. L'acoblament

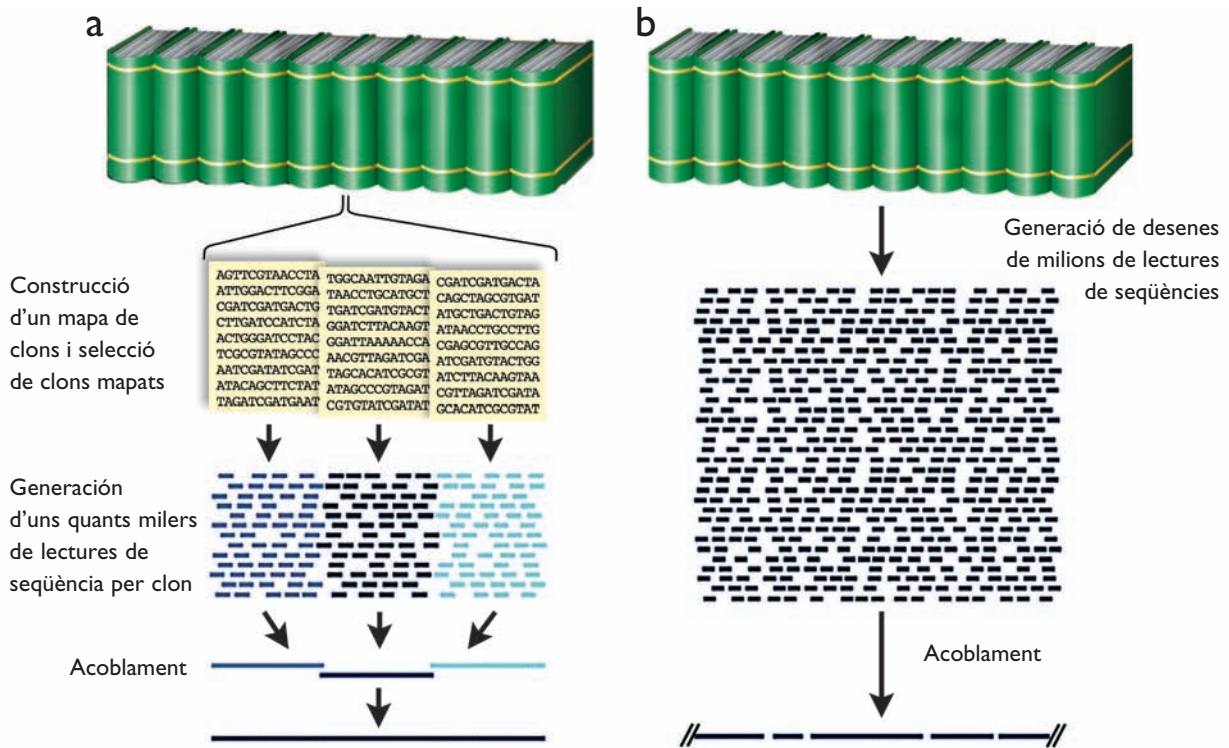


Figura 3. Comparació entre les dues estratègies de seqüenciació del genoma humà, la seguida pel consorci públic (a) i la del grup liderat per Craig Venter (b). En la primera, detallada amb més precisió en la figura 4, es parteix d'una col·lecció ordenada, mitjançant mapatge físic i genètic, de fragments de grandària mitjana, que són seqüenciats pel procediment de la perdigonada. Al contrari, en la segona estratègia es procedeix a la seqüenciació completa del genoma pel procediment de perdigonada, amb un nivell elevat de redundància per garantir la lectura de totes les posicions. De la tasca d'acoblar les seqüències fragmentàries obtingudes en una única seqüència lineal, se n'encarregaran poderosos sistemes informàtics. En ambdues estratègies es plantegen problemes amb les zones del genoma riques en DNA repetitiu, si bé en la primera és més fàcil identificar i quantificar l'extensió de les zones no seqüenciades per aquest motiu.

SEQÜENCIACIÓ PER PERDIGONADA JERÀRQUICA

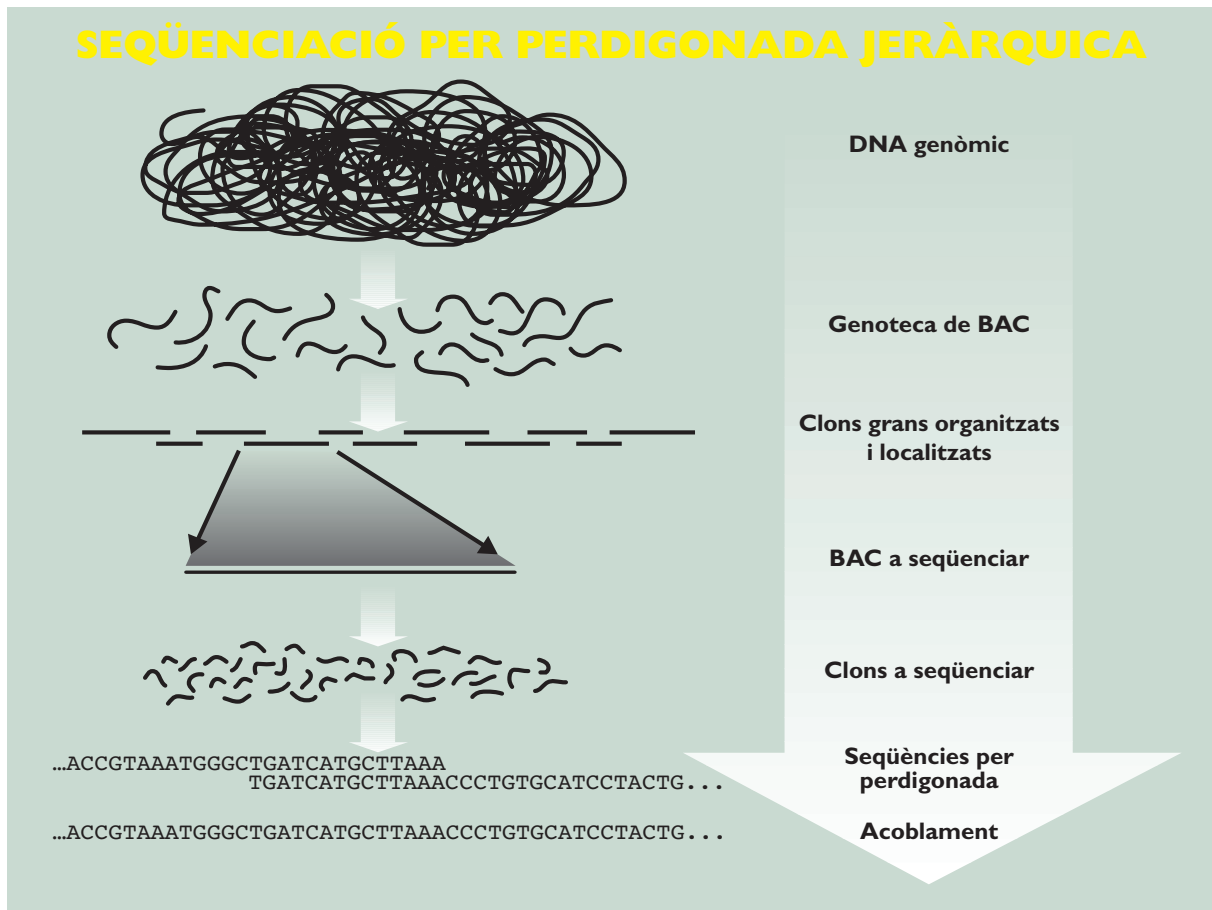


Figura 4. Esquema de l'estratègia de seqüenciació per perdigonada jeràrquica, la que ha aplicat el consorci públic. Es construeix una genoteca fragmentant el genoma (o cromosoma) desitjat i clonant-lo en vectors que accepten insercions grans (en aquest cas cromosomes bacterians artificials o BAC). Els fragments de DNA genòmic presents en la genoteca s'organitzen en un mapa físic i a continuació s'elegeixen els clons BAC individuals per seqüenciar-los per perdigonada. Finalment, les seqüències dels clons s'acoblen per a reconstruir la seqüència del genoma.

sobre el qual es va basar la publicació, simultània al resultat del consorci públic el 15 de febrer del 2001, es va completar en tres mesos i mig.

Al llarg del gairebé any complet que ha transcorregut des de la publicació, han aparegut nombrosos estudis basats en l'anàlisi comparativa d'ambdues seqüències del genoma humà, al mateix temps que, especialment entre alguns investigadors pertanyents al consorci públic, s'han suscitat seriosos dubtes sobre la factibilitat de la seqüència de la perdigonada per a un genoma tan gran com l'humà si el grup liderat per C. Venter no haguera tingut accés a la informació publicada pel consorci públic. Entre els estudis comparatius, sorprèn que, a pesar de la bona coincidència respecte del nombre de gens previstos per ambdós grups (entorn dels 35.000), bona part d'ells no coincideixen entre les dues prediccions. D'altra banda, algunes afirmacions, com l'existència d'uns 150 gens en el genoma humà més pròxims a gens de

procariotes, bacteris en aquest cas, que a cap altre organisme evolutivament més emparentat amb nosaltres han estat clarament refutades.

Tot i que hem après molt i molt ràpidament, encara queden moltes incògnites per resoldre, moltes sorpreses amb què replantejar-nos la nostra concepció actual i molts detalls per revelar abans de poder utilitzar profitosament la immensa quantitat d'informació que tanca el genoma. Solament llavors estarem en condicions de comprendre, a tots els nivells, com funciona un ésser viu.



*Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Departament de Genètica. Universitat de València.

MÉS INFORMACIÓ

Les revistes *Nature* i *Science* han dipositat gran quantitat d'informació lliurement accessible en els seus servidors d'Internet:

- <http://www.nature.com/genomics/>
- <http://intl.sciencemag.org/feature/plus/sfg/>

GENOMA I SALUT

APLICACIONS DEL GENOMA EN TERÀPIA I SALUT HUMANA

Salvador F. Aliño* i Francisco Dasí*

APPLYING OUR KNOWLEDGE OF THE GENOME TO HUMAN THERAPY AND HEALTH. THROUGHOUT TIME, ONE FUNDAMENTAL QUESTION IN BIOLOGICAL SCIENCES HAS BEEN TO THROW LIGHT ON THE COMPLEX RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURE AND LIFE AND, IN A MORE PRACTICAL SENSE, BETWEEN HEALTH AND SICKNESS. WITH THIS IN MIND, THE AUTHORS REMARK THAT THE USE OF THERAPEUTIC REMEDIES IS AS OLD AS TIME. WELL BEFORE THE STUDY OF SCIENCE, HUMANKIND TRIED TO ALLEVIATE THE PAINS IT SUFFERED THROUGH AN UNDERSTANDING OF SICKNESS AND THE LIVING PROCESSES IN THE ORGANISM. NOWADAYS, WE ARE WITNESSING A SURGE OF GENETIC ENGINEERING WHICH, THANKS TO THE DISCOVERY OF THE GENETIC CODE, THE HUMAN GENOME AND THE ENZYMATIC TECHNIQUES NEEDED TO ALTER IT, HAVE WIDENED THE SPECTRUM OF BASIC INVESTIGATION. THIS OPENS UP THE POSSIBILITY OF REPROGRAMMING THE CELL CODES OF MICRO-ORGANISMS AND EUKARYOTIC CELLS OF HIGHER ORGANISMS. AS A CONSEQUENCE, WE FACE A TECHNOLOGICAL REVOLUTION THAT IS LIKELY TO MARK THE DESTINY OF MAN IN THE COMING DECADES, BRINGING WITH IT POTENTIAL BENEFITS FOR SOCIETY AND HEALTH THAT WE CAN, AS YET, BARELY BEGIN TO APPRECIATE.

Una de les qüestions fonamentals del pensament biològic de tots els temps ha estat l'esclariment de la complexa relació entre estructura i vida, i en un sentit més pràctic, entre salut i malaltia. Sota aquesta perspectiva, hem d'assenyalar que l'ús de remeis terapèutics és tan antic com el mateix home i que molt abans que existira qualsevol tipus de ciència, l'home va intentar resoldre les malalties aplicant la seua particular comprensió de la malaltia i dels processos vitals de l'organisme. En l'actualitat assistim a un desenvolupament vertiginós de l'enginyeria genètica que, gràcies al descobriment del codi genètic, del genoma humà i de les tècniques enzimàtiques capaces de modificar-lo, han ampliat l'espectre de les investigacions bàsiques i han oferit la possibilitat de reprogramar els codis cel·lulars dels microorganismes i de les cèl·lules eucariotes dels animals superiors. Així doncs, assistim a una revolució tec-

nològica que possiblement marcarà el destí de l'home en els pròxims decennis i el potencial benefici dels quals en l'àrea sociosanitària a penes encertem a comprendre.

■ GENOMA HUMÀ: SALUT I MALALTIA

El genoma humà és constituït per la totalitat de la informació genètica emmagatzemada en el DNA de les cèl·lules. Informació que conté les instruccions que determinen les característiques físiques i en part psicològiques i intel·lectuals de l'individu, i com a extensió, aquesta informació el defineix i identifica com a ésser únic i independent. El nostre genoma es compon d'un genoma nuclear i un altre de mitocondrial, les denominacions del qual deriven dels respectius llocs on el DNA es localitza a l'interior de la cèl·lula. El genoma nuclear

«MALALTIES COM EL PARKINSON, L'ALZHEIMER, L'HEMOFÍLIA, LA SÍNDROME DE DOWN, MULTITUD DE PATOLOGIES CARDÍAQUES, ETC. PODRIEN BENEFICIAR-SE DIRECTAMENT DELS AVENÇOS EN EL CONEIXEMENT DEL GENOMA, PERÒ TAMBÉ ALTRES MALALTIES ADQUIRIDES COM ARA EL CÀNCER, LES MALALTIES INFECCIOSES, ETC.»





és el més important pel volum d'informació que emmagatzema i és a aquest que normalment ens hi referim amb el terme de genoma humà. Es constitueix en un 50% per la informació genètica derivada del pare i en un l'altre 50% per la derivada de la mare. Aquesta informació roman emmagatzemada en les cèl·lules somàtiques sempre de forma físicament independent (constitueixen els cromosomes homòlegs) mentre que en les cèl·lules germinals es produeix una recombinació entre cromosomes homòlegs que genera cromosomes singulars basats en la recombinació del DNA matern i patern. En aquest sentit, el mecanisme de reproducció sexual (en contrast amb el clonatge) garanteix l'estabilitat genètica i la diversitat evolutiva de l'espècie. Finalment, hem d'assenyalar que l'herència del genoma mitocondrial és exclusivament materna, la qual cosa pot ser utilitzada per a seguir aquest llinatge en el procés de l'herència. Una vegada coneguda la seqüència de lletres contingudes en el DNA que simbòlicament constitueixen les paraules i frases d'aquest gran llibre de la vida, queda encara un important camí que recórrer abans que la dita informació pugui ser plenament utilitzada amb fins socio-sanitaris, ja que el coneixement del genoma implica no sols conèixer l'ordre de les lletres en què la informació està disposada, sinó que és necessari saber interpretar i comprendre la informació, saber la localització i rellevància de cadascun dels gens així com les seues implicacions en el diagnòstic de les malalties i en la terapèutica personalitzada de cada individu. No hem d'oblidar, però, que el genoma conté la informació per al desenvolupament físic potencial de l'individu i que la seua manifestació definitiva és condicionada per factors ambientals que modulen l'expressió del genoma de cada persona.

Els procediments utilitzats fins avui per estudiar l'expressió dels gens han molt selectius i tediosos. No obstant això, els procediments recentment desenvolupats (*bioips*) basats en anàlisi sobre micro-matrius (*microarrays*) de DNA, permeten analitzar milers de gens de manera simultània, utilitzant un suport (xip) amb una superfície d'uns pocs centímetres quadrats. Aquesta nova capacitat d'anàlisi massiva del genoma ofereix l'oportunitat d'estudiar la interrelació entre gens o grups de gens, la seua implicació en l'activitat funcional normal de la cèl·lula o la seua

patologia, així com subministrar valuosa informació sobre la influència de substàncies químiques exògenes sobre l'alteració i/o expressió dels gens en els individus. En l'actualitat se sap que més de sis mil malalties tenen un origen clarament hereditari, encara que només en un 3% dels casos se n'ha pogut identificar el gen responsable. Malalties com el parkinson, l'alzheimer, l'hemofília, la síndrome de Down, multitud de patologies cardíaques, etc. podrien beneficiar-se directament dels avenços en el coneixement del genoma, però també altres malalties adquirides com ara el càncer, les malalties infeccioses, etc., podran ser abordades amb renovades esperances des del punt de vista socio-sanitari. En aquest sentit, els bioips ofereixen un benefici potencial considerable en l'àmbit del diagnòstic i tractament de la pràctica totalitat de les malalties. Tant és així que comença a perfilar-se una nova disciplina, la farmacogenòmica, com la branca del coneixement que té com a objecte estudiar i establir les correlacions entre la resposta terapèutica als fàrmacs i el perfil genètic del pacient. Finalment, cal assenyalar que la utilització directa dels àcids nucleics amb fins terapèutics és objecte d'una nova branca de la terapèutica, encunyada amb el nom de teràpia gènica. Encara que els importants

«EN L'ACTUALITAT SE SAP QUE MÉS DE SIS MIL MALALTIES TENEN UN ORIGEN CLARAMENT HEREDITARI, ENCARA QUE NOMÉS EN UN 3% DELS CASOS SE N'HA POGUT IDENTIFICAR EL GEN RESPONSABLE»

avenços en aquest camp no s'han vist coronats per èxits clínics equivalents, els investigadors han posat en aquesta nova estratègia terapèutica grans esperances com a eina que ajudarà a consolidar la futura medicina molecular. És raonable pensar que un coneixement complet des del punt de vista estructural i funcional del genoma humà no s'aconseguirà abans d'unes quantes dècades, però hem d'assenyalar que el coneixement adquirit en els últims anys sobre el genoma ens ha de permetre comprendre millor la normalitat i la malaltia, les limitacions i expectativa de vida d'un individu, les bases moleculars de la malaltia, els mecanismes de la diferenciació cel·lular, la regulació de l'expressió dels gens, la biodiversitat dels individus i les espècies en la naturalesa. Els avenços actuals en la tecnologia del DNA recombinant o enginyeria genètica, sumats als coneixements derivats del Projecte Genoma Humà, tindran una repercussió directa en les noves teràpies basades en la utilització d'elements genètics (teràpia gènica) i també ens oferiran un marc de comprensió del significat potencial del clonatge

humà i la seua possible aplicació en el transplantament, com a font inesgotable de teixits i òrgans.

■ FARMACOGENÒMICA, UNA DE LES BRANQUES AMB MÉS FUTUR DE LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA

La farmacogenòmica emergeix com una de les branques més prometedores de la indústria farmacèutica, originades en l'era postgenòmica. És una de les branques del saber que està guanyant, de forma progressiva, més reconeixement i respecte en la comunitat científica, gràcies en gran manera a la seua capacitat per a oferir, almenys, tres dels principals productes derivats del genoma, tals com informació, productes per al diagnòstic i productes amb fins terapèutics. L'objecte de la farmacogenòmica és l'estudi de l'im-

pacte de la variació genètica sobre l'eficàcia i toxicitat dels fàrmacs o, expressat en altres termes, l'estudi de la importància de determinats marcadors genètics del pacient en relació amb la predicció de la resposta a un determinat fàrmac. La idea de l'existència de respostes alterades en base a diferències genètiques no és nova i, així, l'observació en el segle VI aC que el consum de faves podia generar en certes persones anèmia hemolítica va ser posteriorment relacionat (segle XX) amb un dèficit d'un enzim (glucosa-6-fosfatasa) en aquests pacients. Prompte es van descobrir noves diferències que inicialment van ser atribuïdes a variacions genètiques i la causa de la patologia no va poder ser adequadament explicada fins a l'adveniment de la biologia molecular. Els polimorfismes proteics, identificats com a resultat de variacions en la seqüència de nucleòtids del DNA, permeten identificar moltes



Del DNA als humans

Codis de DNA per a aprox. 80.000 proteïnes diferents en bilions de cèl·lules



CGTTCTCTATTAACA...
GCAAGAGATAATTGT...

Tres bilions de subunitats de DNA en els nuclis cel·lulars

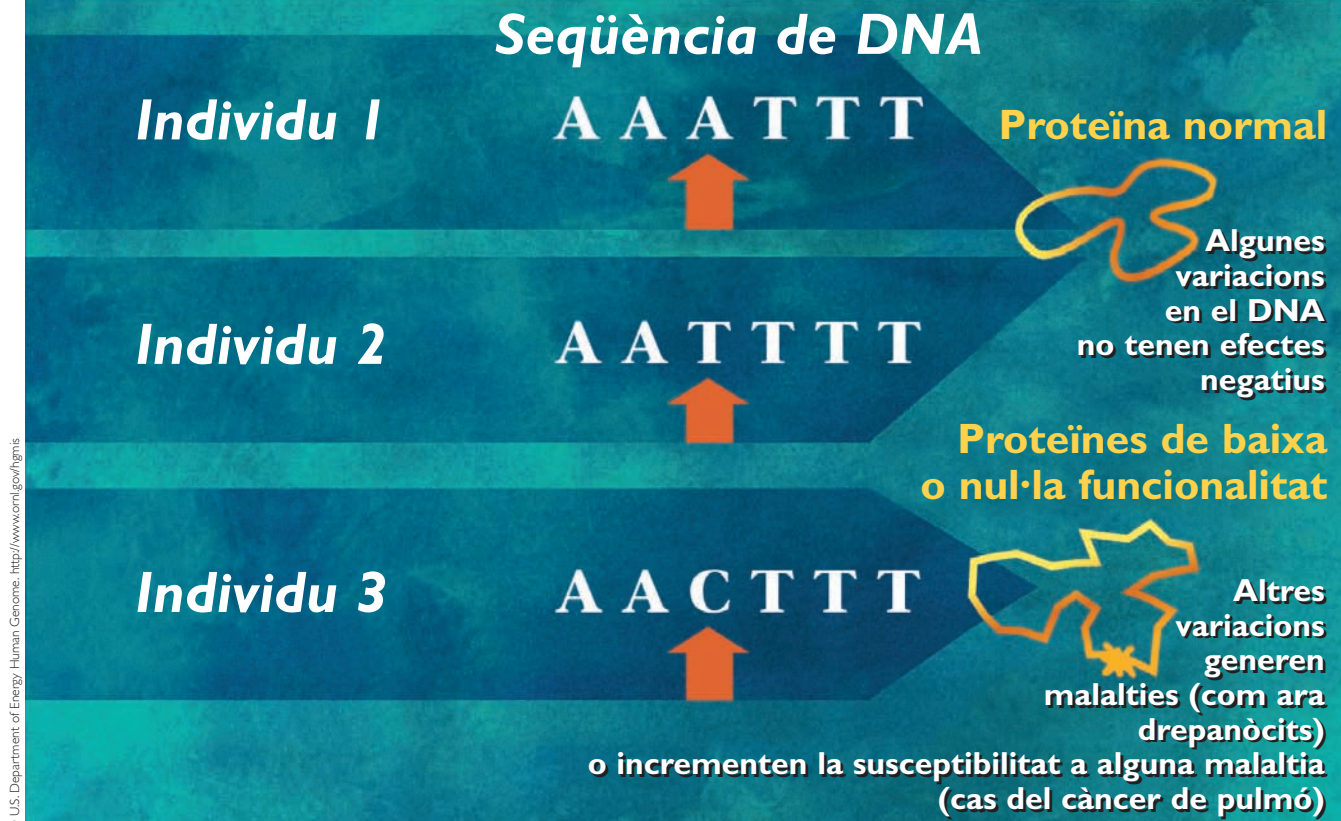


Les cèl·lules s'adapten al medi ambient

© U.S. Department of Energy Human Genome. <http://www.ornl.gov/hgnis>

En l'actualitat assistim a un desenvolupament vertiginós de l'enginyeria genètica. Gràcies al descobriment del codi genètic, del genoma humà i de les tècniques enzimàtiques capaces de modificar-lo, s'ha ampliat l'espectre de les investigacions bàsiques i s'ha obert la possibilitat de reprogramar els codis cel·lulars dels microorganismes i de les cèl·lules eucariotes dels animals superiors. Així doncs, assistim a una revolució tecnològica que possiblement marcarà el destí de l'home.

Salut o malaltia?



© U.S. Department of Energy Human Genome. <http://www.ornl.gov/hgmis>

Hem d'assenyalar que el coneixement adquirit en els últims anys sobre el genoma ens ha de permetre comprendre millor la normalitat i la malaltia, les limitacions i expectativa de vida d'un individu, les bases moleculars de la malaltia, els mecanismes de la diferenciació cel·lular, la regulació de l'expressió dels gens i la biodiversitat dels individus i les espècies en la naturalesa.

patologies, algunes de les quals són el resultat de mutacions aïllades d'un sol nucleòtid (polimorfisme de nucleòtid simple). Però els polimorfismes genètics no són només importants per a determinar la predisposició a sofrir una determinada patologia, sinó que també permeten determinar: *a*) la disponibilitat en el pacient de proteïnes transportadores del fàrmac (exemple: ATPasa Na⁺/K⁺, proteïna de resistència a múltiples drogues, etc); *b*) la capacitat de la persona en qüestió per a eliminar el fàrmac, en funció de la disponibilitat dels enzims responsables de la seua metabolització (exemple: enzims del sistema citocrom P-450); *c*) la densitat i/o funcionalitat dels receptors sobre els quals han d'actuar els fàrmacs (exemple: enzim convertidor d'angiotensina, receptors β-adrenèrgics). En aquest sentit, la farmacogenòmica està destinada a ocupar un important lloc en l'atenció de la salut, ja que la medicina, els pacients i

també la indústria farmacèutica, es beneficiaran dels avantatges d'una terapèutica personalitzada en el pacient. En un futur pròxim, el perfil genètic d'un determinat pacient estarà disponible per al clínic, probablement mitjançant dispositius electrònics, de forma que les estratègies terapèutiques s'optimitaran des de l'inici del tractament.

■ GENOTERÀPIA, UNA NOVA ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA

La teràpia gènica és una nova estratègia terapèutica basada en la modificació genètica de les cèl·lules, utilitzant els àcids nucleics com a medicaments o dianes terapèutiques. Aquest procediment ofereix un gran potencial terapèutic, ja que permet abordar el tractament tant de malalties d'origen hereditari (malalties genètiques monogèniques com ara hemofília, fibrosi



quística, etc.) com adquirides (càncer, malalties infeccioses, vacunes, etc).

Les estratègies en teràpia gènica pretenen bé augmentar la dotació genètica de cèl·lules somàtiques, mitjançant la introducció de noves còpies d'un gen (a fi d'amplificar-ne el producte final en una cèl·lula normal o de restablir-ne el fenotip normal en malalties genètiques hereditàries) o bé, al contrari, tracten d'inhibir l'expressió gènica en aquelles cèl·lules en què la presència d'un nou producte gènica o la seua inadequada expressió són els responsables d'una determinada patologia, com és el cas de les malalties infeccioses i el càncer. Altres estratègies estan dirigi-


«LA TERÀPIA GÈNICA ES PRESENTA COM UNA PROMESA TERAPÈUTICA D'UTILITAT EN TOT TIPUS DE PATOLOGIES I EN L'ACTUALITAT NO HI HA DUBTE QUE L'ADEQUADA ARTICULACIÓ D'AQUESTS CONEIXEMENTS PERMETRÀ EN UN FUTUR PRÒXIM QUE LA UTILITZACIÓ DE GENS I/O ÀCIDS NUCLEICS COM A FÀRMACS O MEDICAMENTS SIGA UNA REALITAT AMB INSOSPITADES APLICACIONS TERAPÈUTIQUES»

des a provocar la mort cel·lular o corregir mutacions. En el primer cas, és possible introduir en les cèl·lules diana gens que codifiquen un producte tòxic letal o gens que faciliten la transformació d'un profàrmac en un metabolit tòxic per a la cèl·lula. Però també és possible provocar la mort cel·lular de manera indirecta, mitjançant la introducció de gens activadors de la resposta immunitària que promoguen una resposta citotòxica eficaç. Quant a la correcció de mutacions, és una estratègia complexa que pot ser orientada tant a corregir defectes a nivell gènica, mitjançant procediments de recombinació homòloga, o bé a nivell del RNA, utilitzant, per exemple, tipus particulars de ribozimes (RNA amb activitat catalítica) terapèutics.

Atès que els àcids nucleics presenten escassa biodisponibilitat després de la seua administració sistèmica, es requereix la utilització de vectors de trans-

ferència per a millorar-ne l'eficàcia. Hi ha dos classes de vectors principals: els sistemes virals i els no virals.

Els vectors virals (retrovirus, lentivirus, adenovirus, virus adenoassociats, etc.) aprofiten el tropisme i la capacitat dels virus per a infectar cèl·lules i expressar amb gran eficàcia la seua informació genètica, incloent-hi aquells gens que amb fins terapèutics pogueren ser-li incorporats, mitjançant les tècniques del DNA recombinant. Al contrari, els vectors no virals (liposomes, complexos de DNA amb lípids, pèptids, polímers, etc.) són menys eficaços però ofereixen com a avantatge la seguretat, ja que eviten els problemes relacionats amb la immunogenicitat viral i la possible reversió del fenotip infecciós. Així mateix, els sistemes no virals ofereixen altres avantatges potencials, com són la millor manufactura, caracterització i formulació dels gens com a medicaments. No obstant això, es requereix encara importants esforços per a aconseguir que aquest tipus de vectors pugui reunir les característiques d'eficàcia (i seguretat) suficients que justifiquen millor la seua utilització en clínica.

A pesar dels escassos èxits clínics aconseguits, la teràpia gènica es presenta com una promesa terapèutica d'utilitat en tot tipus de patologies i en l'actualitat no hi ha dubte que l'adequada articulació d'aquests coneixements, juntament amb els avenços propiciats pel Projecte Genoma Humà, així com el millor coneixement de les bases moleculars de la patologia, els estudis experimentals en teràpia gènica i el desenvolupament de vectors que permeten l'entrega selectiva de gens amb seguretat i eficàcia, permetran en un futur pròxim que la utilització de gens i/o àcids nucleics com a fàrmacs o medicaments siga una realitat amb insospitades aplicacions terapèutiques. 

* Dept. de Farmacologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

REFERÈNCIES

- CAVAZZANA-CALVO, M.; HACEIN-BEY, S.; YATES F. DE VILLARTAY, J. P.; LE DEIST, F.; FISCHER, A. "Gene therapy of severe combined immunodeficiencies". *Journal of Gene Medicine*. 3: 201-206 (2001)
- DASÍ, F.; LLEDÓ, S.; GARCÍA-GRANERO, E.; RIPOLL, R.; MARUGÁN, M.; TORMO M.; GARCÍA-CONDE, J.; ALIÑO, S. F. "Real-time quantification in plasma of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA: a simple blood test to monitor disease in cancer patients". *Laboratory Investigation*. 81: 767-769 (2001)
- <http://www.dml.georgetown.edu/depts/pharmacology/davetab.html>
- <http://www.sciencemag.org/feature/data/104449.shl>
- <http://www.wiley.com/genetherapy/clinical/vectors.html>
- NISHIKAWA, M.; HUANG, L. "Nonviral Vectors in the New Millennium: Delivery Barriers in Gene Transfer". *Human Gene Therapy*. 12: 861-870 (2001)
- PEET, N. P.; BEI, P.; "Pharmacogenomics: challenges and opportunities". *Drug Discovery Today*. 6: 495-498 (2001)
- SCHMITZ, G.; ASLANIDIS, C.; LACKNER, K. J. "Pharmacogenomics: implications for laboratory medicine". *Clínica Chimica Acta*: 308: 43-53 (2001)
- XIANG, C. C.; CHEN, Y. "cDNA microarray technology and its applications". *Biotechnology Advances*. 18: 35-36 (2000)

GENOMA I DRET

María Casado *

THE LEGAL, ETHICAL AND SOCIAL IMPLICATIONS OF NEW GENETIC TECHNOLOGIES. NEW GENETIC TECHNOLOGIES ARE TRIGGERING CHANGES OF A HIGH SOCIAL, MORAL, AND LEGAL IMPACT. THEIR VAST POTENTIAL CREATES AMBIVALENT ATTITUDES THAT CALL FOR AN INFORMED SOCIAL DEBATE AND FOR ETHICAL, SOCIAL AND LEGAL RULES TO BE DRAWN UP TO MAXIMISE THEIR BENEFITS AND MINIMISE THEIR RISKS. SUCH AN EXERCISE IS BOTH POSITIVE AND DEMOCRATIC.

■ IMPACTE SOCIAL DE LA GENÈTICA

Les notícies sobre els descobriments realitzats entorn del genoma humà han generat expectatives immenses per a la millora de la salut i han anat oferint-nos uns canvis que han tingut gran impacte social, moral i jurídic ja que les seues possibilitats han estat percebudes com a ambivalents. No obstant això, convé distingir entre els innegables conflictes que es plantegen i que poden afectar importants drets ja reconeguts i la por a la ciència, que subjau darrere d'alguns fantasmes de l'inconscient col·lectiu tan grats a la ciència-ficció. Així es posa de manifest quan després de cada nova possibilitat de les noves tecnologies genètiques –sobretot en les seues aplicacions sanitàries– s'alcen veus reclamant prohibició (el cas del clonatge resulta paradigmàtic). Això fa patent que les noves tecnologies genètiques reclamen la realització d'un debat social informat en què participen els diversos sectors implicats: investigadors, metges, humanistes, polítics, informadors... La racionalitat en la discussió reclama una informació prèvia que han de subministrar els científics –que coneixen els autèntics problemes ja que treballen materialment amb les tecnologies que es posen en qüestió– i transmetre els mitjans de comunicació, a través dels quals les coneix la generalitat de les persones de la nostra societat. A partir de les dades, la reflexió ha de fer-se en comú avaluant els riscos per a determinar quines coses són les que s'han de limitar, amb quins criteris s'estableixen les limitacions i qui els ha d'establir. Només així, després de valorar les distintes qüestions en joc, serà possible prendre decisions sobre les repercussions de descobriments que a tots ens afecten.

■ REGULACIÓ DE TECNOLOGIES GENÈTIQUES

Cal assenyalar que genoma i dret són conceptes necessàriament units ja que l'ordenament jurídic ha de

complir la seua funció de control i organització social. En general, les aplicacions biomèdiques de les noves tecnologies no solen plantejar el problema de ser il·lícites sinó més aviat el d'establir els límits a la seua licitud. Davant d'elles el dret es debat entre una actitud no intervencionista (que deixa el món de la investigació en una àrea de “no dret”, seguint els criteris marcats per la consciència de l'investigador o del seu grup) i una posició controladora, que emergeix quan la preocupació social així ho aconsella. Actualment hi ha abundant regulació sobre les tecnologies genètiques i precisament el nostre país va ser dels primers a normativitzar-ne l'ús d'acord amb una actitud tecnològica que en aquells moments era símbol d'oberturisme. Les normes existents formen un ventall que comprèn des de les de caràcter administratiu (les primeres a ser aplicades, perquè en temes de salut és freqüent la intervenció dels poders públics), a les civils i penals. Totes inserides en el marc del respecte als drets fonamentals fixat per la Constitució i les lleis que els desenvolupen i en un context internacional que busca l'harmonització normativa.

En el nostre país estan regulades les tècniques de reproducció assistida, la donació i la utilització de fetus i embrions, la utilització, alliberament i comercialització d'organismes modificats genèticament a fi de prevenir els riscos per a la salut humana i el medi ambient i certes conductes referides a la manipulació genètica se sancionen en el codi penal. La Unió Europea ha elaborat nombroses directrius sobre organismes modificats genèticament, riscos laborals, protecció de dades, patents, etc. També els organismes internacionals han forjat textos com el Conveni sobre Diversitat Biològica de Rio de Janeiro, patrocinat per les Nacions Unides, o la Declaració dels Drets de les Generacions Futures i la Declaració Universal sobre el Genoma Humà, de la Unesco, que pretenen completar la Declaració Universal de Drets Humans. A més, el Consell d'Europa com



LA VANGUARDIA

EL IRA MUESTRA POR PRIMERA VEZ SUS ARSENALES • PÁGINA 3

El mundo cambia de era al hallar el mapa de la vida

► Hemos aprendido el

El genoma permitirá combatir en el siglo XXI enfermedades incurables

La OCDE exige a Andorra reformas para dejar de ser un paraíso fiscal

Aznar los in

Montserrat Caballé emocionada en la Sagrada Familia

EL MUNDO

CATALUNYA

ZIMBABUE/ La oposición supera abrumadoramente a Mugabe en los primeros escrutinios



Clinton y Blair presentan 'el libro de la vida' y alertan sobre sus amenazas

Los científicos aseguran que han descubierto el 97% del genoma humano. Insisten que contra debería considerarse como inferior a otras personas a causa de su herencia genética

Aznar sobre Telefónica «No hay que confundir la marcha de la empresa quienes están al frente»

Los inspectores confirman que el IRA ha iniciado la inmovilización de su arsenal

La huelga de controladores en Francia provoca retrasos de hasta tres horas en E

Los científicos aseguran que han descubierto el 97% del genoma humano. Insisten que contra debería considerarse como inferior a otras personas a causa de su herencia genética

Aznar pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

El presidente del Parlamento, José María Aznar, pide a China gestos que demuestren avances claros en derechos humanos

el Periódico

Científicos de 6 países y una empresa elaboran borradores del 97% al 99% del genoma

Clinton presenta el primer mapa genético humano

EL PAIS

DIARIO INDEPENDIENTE DE LA MAÑANA

Clinton y Blair protagonizan el histórico anuncio conjunto de los proyectos público y privado

La lectura del genoma humano abre una nueva era en la lucha contra las enfermedades

UN HITO PARA EL FUTURO DE LA ESPECIE HUMANA. Permitirá prevenir 6.000 enfermedades hereditarias. Facilitará el tratamiento del cáncer. Desarrollará nuevas técnicas de diagnóstico y la creación de fármacos a medida. Descifrará los mecanismos del envejecimiento. Los críticos denuncian riesgos de manipulación genética y de discriminación de los individuos en función de sus genes

Los inspectores confirman que el IRA ha iniciado la inmovilización de su arsenal

Sociedad y PP abandonan la Comisión de Derechos Humanos del Parlamento vasco

La OCDE amenaza con sanciones a 35 paraísos fiscales

Las acciones del Grupo PREA valen mañana a Bolsa a 3.461 pesetas

El hijo del matrimonio anulado en Segorbe, en libertad bajo fianza

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

RITAS CHIL ENCANTO

La racionalitat en la discussió reclama una informació prèvia que han de subministrar els científics i transmetre els mitjans de comunicació, a través dels quals les coneix la generalitat de les persones de la nostra societat. Només així, després de valorar les distintes qüestions en joc, serà possible prendre decisions sobre les repercussions de descobriments que a tots ens afecten.

a organisme específicament encarregat de la seua protecció i promoció, va elaborar el Conveni per a la Protecció dels Drets Humans i la dignitat de l'esser humà respecte a les aplicacions de la Biologia i la Medicina, ja ratificat pel nostre país. Així mateix, diverses comunitats autònomes han establert normes que van de la protecció dels animals a la utilització de les històries clíniques o l'obtenció del consentiment informat dels pacients.

Aquesta relació, no exhaustiva, permet entreveure que, tot i que existesca abundant regulació, encara queda molt per fer. Com, per exemple, dictar lleis que regulen les bases de dades genètiques actualment existents per garantir-ne l'ús adequat. Per copsar la magnitud de la tasca, basta pensar que la mera informació obtinguda del Projecte Genoma pot afectar drets com la intimitat, la no-discriminació, l'autono-

mia, el pluralisme, la dignitat de la persona o la llibertat d'investigació. Servesca de mostra l'empresa genètica, l'obtenció de la qual pot interessar a efectes de mera identificació, així com en processos civils i penals, però que aporta dades molt delicades que poden afectar la salut i ser usades per tercers en la contractació laboral o en les assegurances. És necessari tenir present que la informació genètica avui disponible proporciona un coneixement dels individus molt ampli que pot ser utilitzat en els més diversos àmbits i amb els més diversos fins. Ningú no dubta que identificar amb precisió els individus és útil per a l'Estat, però també pot ser-ho per als ciutadans. Així succeeix amb la identificació en procediments civils i penals (les proves de paternitat o les anàlisis de mostres trobades al lloc d'un crim, per exemple) que de fet impliquen una garantia per a la població, encara

QUÈ HI HA DARRERE DEL GENOMA? MONOGRÀFIC



És constatable que cada vegada que es descobreixen noves aplicacions de les tecnologies genètiques, sobretot si afecten l'origen de la vida, s'alceu veus que reclamen aturar-ho tot, "desinventar-ho" si fóra possible. Asseguren que estem suplantant la divinitat i que les nostres pretensions i el nostre orgull seran castigats.

que també generen por en un món orwellià en què ens hajam convertit en éssers totalment "transparents", desproveïts d'intimitat i privadesa. Igualment preocupa als ciutadans la utilització d'aquestes dades per companyies asseguradores, en els processos de contractació, o en la concessió d'hipoteques. D'altra banda, més enllà de la mera identificació en el terreny de la salut, els avenços en l'estudi de les patologies genètiques permeten esbrinar-ne les causes moleculars i proporcionen noves possibilitats de diagnòstic, que repercutiran tant en la prevenció de la malaltia com en els tractaments que puguem oferir-se. I encara succeeix així en major mesura pel que fa a l'enginyeria genètica, al clonatge, a la teràpia gènica o a la medicina preventiva, que han arribat a posar en qüestió els tradicionals objectius de la medicina. Conèixer la dotació genètica individual permetrà dissenyar noves teràpies personalitzades que s'ajustaran a cada cas, disminuint els efectes nocius i potenciant l'eficàcia dels nous tractaments, les possibilitats dels quals aniran augmentant a mesura que es coneguen noves funcions dels gens i la seua relació amb les malalties. Tot açò té incontestables avantatges per a la salut pública però pot portar aparellat inconvenients per als individus i ser l'origen de noves formes de discriminació.

Conseqüentment el dret ha d'estar atent als canvis científics tractant de controlar-ne els riscos potencials, sense ser un obstacle a la innovació sinó actuant com a



element de racionalització i de garantia. Sense perdre de vista la necessitat que les seues normes estiguen dotades de la tempora-

limitada que requereix una matèria en contínua evolució i basades en el consens que, idealment, ha de seguir al debat social informat que tant preconitza el Conveni de Drets Humans i Biomedicina.

■ GENÈTICA I BIOÈTICA

Convé no oblidar el paper que la reflexió moral i el debat social exerceixen en aquest camp. És sabut que les tecnologies genètiques resulten ambivalents perquè el seu ús és susceptible de generar grans beneficis per a la humanitat, però també riscos derivables d'un mal ús amb conseqüències imprevisibles i que poden afectar no sols els qui les empren sinó també la resta de la humanitat, i fins i tot les generacions futures. Tots aquests inconvenients i avantatges fan que les biotecnologies es perceben com una espasa de doble tall i que els ciutadans tinguen grans pors i grans esperances



sobre les seues possibilitats. Aquestes ambivalències es reflecteixen en el debat bioètic i resulten patents en els mitjans de comunicació i en l'opinió pública. És habitual preconitzar un principi general de precaució, amb el qual solament es pot estar d'acord, sempre que no ens faça caure en la posició de "prohibir per si de cas", a vegades subjacent en visions del futur que resulten un tant apocalíptiques. Així se sol insistir en la necessitat d'establir una regulació que previnga i frene els possibles abusos. Però, com s'ha indicat més amunt, ja n'hi ha, de normativa, tant en l'àmbit nacional com en l'internacional; el que passa és que la mera existència de normes és insuficient. Regular des de dalt no basta; és necessària una informació rigorosa i un debat previ sobre les implicacions de la biotecnologia que permeta arribar a establir acords, encara que siguin parcials i revisables.

En aquest sentit és constatable que cada vegada que es descobreixen noves aplicacions de les tecnologies genètiques, sobretot si afecten l'origen de la vida, s'alcen veus que reclamen aturar-ho tot, "desinventar-lo" si fóra possible. Asseguren que estem suplantant la divinitat i que les nostres pretensions i el nostre orgull seran castigats. La cosa no és d'ara, ni de bon tros. El corrent que desconfia del coneixement i de les novetats ha existit sempre: des d'Adam i Eva al Paradís ("si menges de l'arbre de la ciència sereu com déus") a Ícar, o Perseu, o Faust... Malgrat això, l'ésser humà sempre ha volgut saber per a controlar els processos de la naturalesa, que es consideraven inamovibles mentre no es coneixia com es desenvolupaven. No obstant això, ja fa temps que sabem que si sembrem en determinades condicions obtenim millors collites que si deixem que el blat isca sol. Fa temps que intentem controlar les condicions naturals: posem calefacció a l'hivern i aire condicionat a l'estiu, preferim viatjar amb cotxe o amb avió a fer-ho caminant, o en ase. Parlar per telèfon, usar Internet, o gravar-nos en vídeo, permet *ser* en diversos llocs al mateix temps –fins i tot després de morts podem fer-nos presents i deixar missatges–, la qual cosa proporciona possibilitats d'intervenció i control abans només reservades a la divina ubiqüitat.

Però la primera vegada esglaia, ens preocupa eixir d'allò que sempre s'ha fet, d'allò que sempre ha estat així. La fal·làcia naturalista –"és així i per tant *ha de ser* així" ...i continuar essent així– és grata a la naturalesa humana, que considera el costum com a necessitat. Als xiquets, per a tranquil·litzar-los, els contem sempre els


**«ELS ÉSSERS HUMANS SOM
"PER NATURALESA" CULTURALS
–ÉS A DIR, ADAPTADORS DEL
MEDI– I ESTÀ EN LES NOSTRES
MANS ELEGIR I ACTUAR
MORALMENT»**

mateixos contes, de la mateixa manera, amb les mateixes paraules. Repetir assossegat: és un recurs literari i un ús habitual de les religions (dels *mantras* al rosari). No obstant això que ens fa adults si no és prendre les pròpies decisions i dirigir la nostra pròpia vida? Les noves tecnologies genètiques ens permeten

intervenir en processos que abans estaven fora del nostre abast –en mans de l'atzar– i que per això consideràvem *naturals*. Ara podem canalitzar-los. I açò genera responsabilitat per l'orientació que donem a les transformacions: aliments per a tots? diagnòstics i medicina preventiva? fàrmacs a la carta generalitzats? O, al contrari, exèrcits d'humanoides esclavitzats? selecció exhaustiva i discriminatòria per a accedir als llocs de treball o a una assegurança?; dades genètiques, personals i sensibles, de lliure accés?; ciutadans transparents? La decisió no correspon a les tecnologies genètiques. Depenent del nivell a què estiguem considerant les coses: es tractarà d'una decisió política i social, o d'una decisió ètica.

Els éssers humans som "per naturalesa" culturals –és a dir, adaptadors del medi– i està en les nostres mans elegir i actuar moralment. De quina manera hem d'exercir la llibertat és una cosa que *s'ha de* decidir responsablement i aquesta decisió *s'ha de* construir socialment. Però parlar de *deure* és parlar de normes. De restriccions que ens imposem a nosaltres mateixos i la procedència de les quals cal justificar; perquè la llibertat és el principi i el punt de partida, encara que pugua ser limitada si hi ha *raons* per a fer-ho. Podem triar quina direcció volem donar a la nostra vida, aquesta serà una decisió moral –autònoma–; i també podem establir quina direcció volem donar a la nostra societat, però aquesta haurà de ser una decisió col·lectiva –política i jurídica–, si volem que siga vinculant.

El filòsof Peter Singer assenyala que els avenços biotecnològics, que posen en les nostres mans infinites possibilitats noves, obliguen a reescriure els vells codis i proposa com a gran nou manament: "responsabilitza't de les teues pròpies decisions".

Una gran tasca per al segle que ha començat, que ens canviarà la vida i la forma d'assumir les decisions per a aconseguir un món més feliç i més humà. 

* Directora de l'Observatori de Bioètica i Dret. Parc Científic de Barcelona. Universitat de Barcelona.

BIBLIOGRAFIA

CASADO, M. i GONZÁLEZ-DUARTE, R. (eds.) *Els reptes de la genètica en el segle XXI: genètica i bioètica*. Edicions de la Universitat de Barcelona. Barcelona, 1999.
www.ub.es/fildt/bioetica.htm (En especial els enllaços als diversos informes dels comitès nacionals d'ètica dels distints països.)

LA GRANDÀRIA DEL GENOMA I LA COMPLEXITAT DELS ÉSSERS VIUS

Amparo Latorre* i Francisco J. Silva**

THE GENOME AND THE COMPLEXITY OF LIVING BEINGS. THE GENOME OF AN ORGANISM IS THE TOTAL DNA CONTENT OF ITS CELLS, INCLUDING GENES AND INTERGENIC REGIONS. IN PROKARYOTES (ARCHAEA AND BACTERIA) THERE IS, IN GENERAL, A LINEAR RELATIONSHIP BETWEEN GENOME SIZE AND THE NUMBER OF GENES. THE SMALLEST GENOMES ARE FOUND IN SYMBIONTS AND PARASITES, AS THEY UNDERGO A GENE DEGRADATION PROCESS DURING ADAPTATION TO THEIR NEW LIFESTYLE. HOWEVER, IN EUKARYOTES THERE IS NO CORRELATION BETWEEN GENOME SIZE AND THE COMPLEXITY OF THE ORGANISM. THIS IS KNOWN AS THE C-VALUE PARADOX. THE LARGEST GENOME IS FOUND IN AN AMOEBA, A ONE-CELL ORGANISM, WITH 686.000 MB, 200 FOLD LARGER THAN THE HUMAN GENOME AND 20.000 FOLD LARGER THAN THE ONE FOUND IN YEAST. NOW WE KNOW THAT MOST EXCESS DNA IS REPETITIVE DNA, APPARENTLY LACKING A FUNCTION (SELFISH DNA) AND WHOSE POSSIBLE ROLE IN GENOME EVOLUTION IS STILL UNKNOWN.

El DNA és el material dels gens, per tant és natural pensar que organismes més complexos requeriran més gens i tindran més DNA. Segons això, s'hauria d'esperar que "organismes més complexos tinguen genomes de major grandària i continguin un nombre més gran de gens". És a dir, al llarg de l'evolució s'espera un augment gradual de les grandàries del genoma i del nombre de gens.

Per a començar l'estudi de les grandàries de genomes, i tractar de comprovar si la grandària esperada coincideix amb la que s'ha observat, seguirem la classificació de la vida sobre la terra, tal com ha estat proposada per Woese i col·laboradors (1990) arran dels estudis filogenètics realitzats amb el gen 16S rDNA, que codifica per a la subunitat petita del RNA ribosòmic. És aquest un gen molt conservat en l'escala evolutiva i sembla que reproduceix bé la relació entre els éssers vius. Segons la filogènia obtinguda, els autors proposen que la vida cel·lular sobre la terra es pot agrupar en tres dominis: bacteris i arqueus (ambdós procariotes) i eucariotes. Una relació simplificada se'n pot veure en la figura 1.

■ RANG DE GRANDÀRIES DEL GENOMA

En la figura 2 es representa el rang de grandàries de genomes trobats en els tres dominis de la vida: bacteris, arqueus i eucariotes. Sembla clar que els

procariotes tenen, en general, grandàries més petites que els eucariotes, amb l'excepció d'alguns bacteris molt grans i alguns eucariotes molt petits. Vegem les dades més detalladament.

■ PROCARIOTES: BACTERIS I ARQUEUS

Segons les dades publicades fins al moment, la grandària varia des de 0,58 megabases [1 megabase (Mb) és un milió de parells de bases (pb)] en el patogen intracel·lular *Mycoplasma genitalium*, fins més de 10 Mb en diverses espècies de cianobacteris, amb

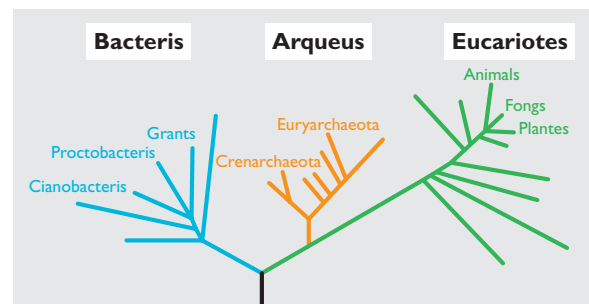


Figura 1. Relació filogenètica entre membres dels tres dominis de la vida cel·lular, basada en el gen 16S rDNA.

Al seu torn en cada domini trobem la classificació en altres llinatges, com els regnes en eucariotes o les divisions en bacteris. Com que els arqueus són els estudiats més recentment s'ha proposat dividir-los en dos regnes: Crenarchaeota i Euryarchaeota.

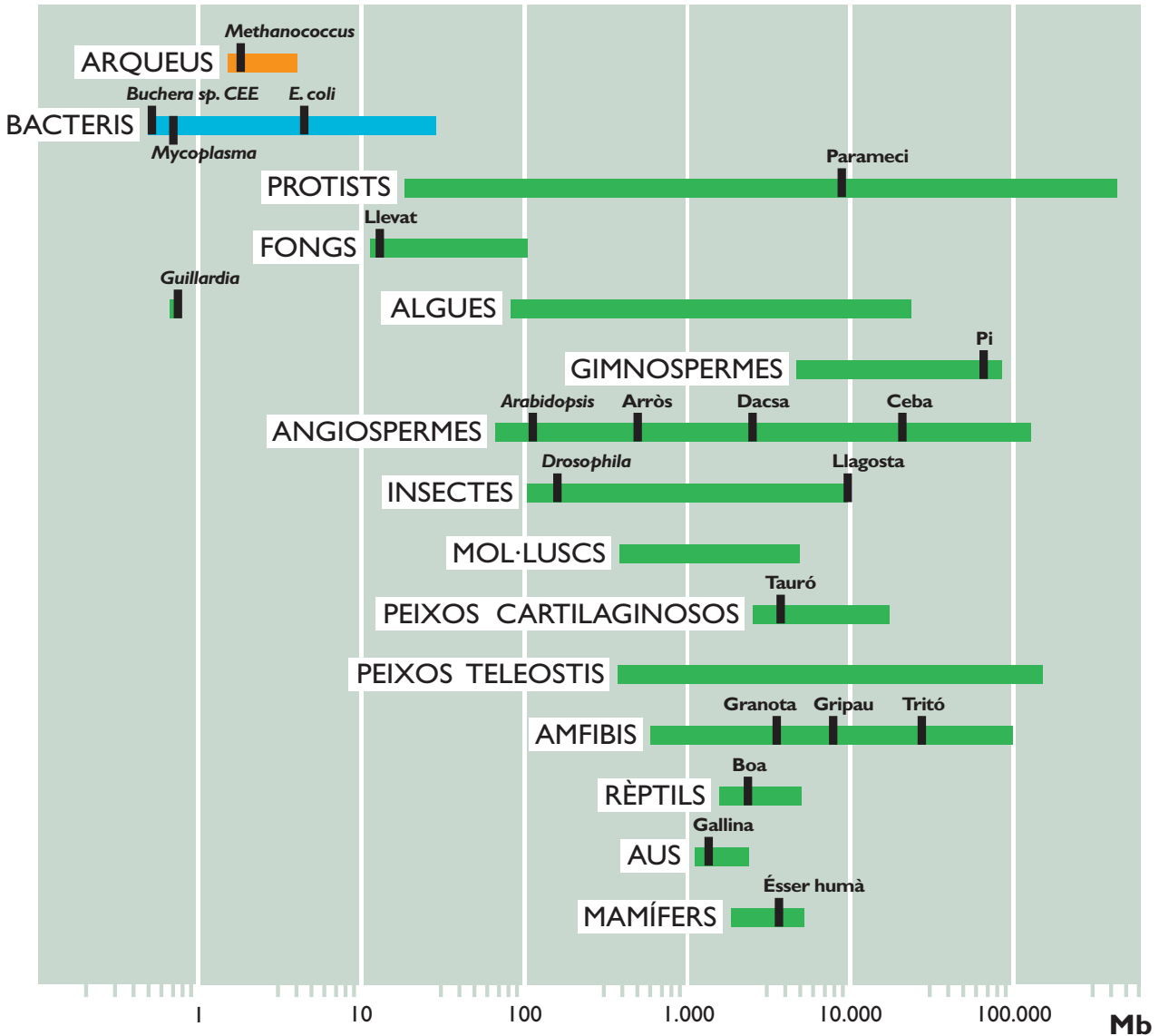


Figura 2. Rang de grandària del genoma en organismes dels tres dominis de la vida.

l'excepció de *Bacillus megaterium*, que té un genoma de 30 Mb. El segon genoma més petit publicat és el de *Buchnera sp. APS*, endosimbiont del pugó de cereals *Acyrtosiphon pisum*, amb una grandària de 641 kb. Recentment el nostre grup d'investigació ha caracteritzat sis genomes encara més petits que el de *Mycoplasma*, el menor dels quals és el de *Buchnera sp. CCE*, endosimbiont del pugó *Cinara cedri*, amb una grandària de 0,45 MB. La majoria dels genomes té una grandària menor de 5 Mb, com s'observa a la taula 1.

Hi ha una relació entre grandària de genoma i nombre de gens? La grandària del gen procariòtic és uniforme, aproximadament de 900 a 1.000 pb. Per tant, es pot estimar la densitat gènica en cada genoma seqüenciat. Com s'observa a la taula 1, la densitat

gènica és més o menys constant, tant en bacteris, com en arqueus. Podem concloure que, almenys en els procariotes, els genomes majors tenen més gens i són, damunt, més complexos.

És a dir, el nombre de gens reflecteix l'estil de vida. Així, bacteris més petits són especialistes, com els paràsits obligats i els endosimbionts, i bacteris més grans són generalistes, i poden fins i tot tenir cert grau de desenvolupament, com és el cas de l'esporulació en *Bacillus*.

■ EUCARIOTES: PARADOXA DEL VALOR C

La grandària del genoma en eucariotes es defineix com el valor C o quantitat de DNA per genoma



Organisme		Grandària del genoma (Mb)	Nombre de gens	Densitat gènica (gens/Mb)
Nom comú o classe	Nom científic			
Eucariotes				
Llevat del pa	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12	6.241	480
Nematode	<i>Caenorhabditis elegans</i>	97	18.424	190
Crucífera	<i>Arabidopsis thaliana</i>	125	25.498	204
Mosca del vinagre	<i>Drosophila melanogaster</i>	180	13.601	75
Peix globus	<i>Fugu rubripes</i>	400	35.000	100
Arròs	<i>Oryza sativa</i>	450		
Eriçó de mar	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	900	27.350	30
Dacsa	<i>Zea mays</i>	2.400		
Ésser humà	<i>Homo sapiens</i>	3.400	35.000	10
Ceba	<i>Allium cep</i>	18.000		
Ameba	<i>Amoeba dubia</i>	686.000		
Arqueus				
Crenarchaeota	<i>Aeropyrum pernix</i>	1,55	1.522	981
Euryarchaeota	<i>Methanococcus jannaschii</i>	1,66	1.715	1033
Euryarchaeota	<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2,18	2.420	1110
Bacteris				
Proteobacteri	<i>Buchnera sp. CCE</i>	0,45		
Gram positiva	<i>Mycoplasma genitalium</i>	0,58	479	831
Proteobacteri	<i>Buchnera sp. APS</i>	0,64	564	881
Gram negativa	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,8	1.727	959
Cianobacteri	<i>Synechocystis sp.</i>	3,6	3.168	880
Gram positiva	<i>Bacillus subtilis</i>	4,2	4.100	976
Proteobacteri	<i>Escherichia coli</i>	4,6	4.288	932

Taula I. Grandària del genoma, nombre de gens i densitat gènica.

haploide, tal com el que existeix en el nucli d'un espermatozoide. Es denomina C, per constant o característic, per a indicar que la grandària és pràcticament constant dins d'una espècie.

Si s'observa novament la figura 2, veiem que, en general, els eucariotes tenen genomes molt majors que els procariotes, amb l'excepció d'algunes algues verdes endosimbionts o paràsites, que tenen genomes molt reduïts. En concret, el genoma eucariòtic més petit seqüenciat és el de *Guillardia theta*, una alga roja simbiònt, de tan sols 0,55 Mb. També es pot observar en la figura que hi ha un rang molt ampli de grandàries, molt major que el de procariotes, fins a més de 80.000 vegades, des d'organismes com els llevats (1,2 Mb) fins a l'ameba (686.000 Mb). Però existeix, com en els bacteris, una relació entre l'extensió del genoma i la complexitat de l'organisme?

En la figura 2 hem representat el rang de valor C en diversos grups representatius d'organismes d'eucariotes. Com s'hi pot observar, els protistes unicel·lulars, com les amebes, mostren la major variació en valors C (23,5 Mb a 686.000 Mb, amb una raó entre el major i el menor de 29.191), mentre que mamífers, ocells i rèptils mostren la menor variació

en l'extensió dels seus genomes (una raó de només 4, 1 i 4, respectivament). És més, la gran variació en les extensions del genoma entre espècies eucariotes no sembla tenir relació ni amb la complexitat de l'organisme ni amb el nombre de gens que contenen. Per exemple, les amebes, que presenten els majors genomes, posseeixen 200 vegades més DNA que els humans (3.400 Mb), i és evident que una ameba no pot ser més complexa que un ésser humà. És més, el resultat previsible seria que els mamífers, organismes molt més complexos, presentaren els genomes més grans. No obstant això, molts organismes més, com ara peixos, amfibis o plantes, tenen genomes molt més grans que ells. Fins i tot quan comparem les extensions entre organismes que pareixen semblants quant a la complexitat, trobem també àmplies diferències en els seus valors C. Per posar alguns exemples, mosques i llagostes, cebes i lliris, etc., presenten variacions considerables en les grandàries dels seus genomes. Els amfibis, com a grup, tenen variacions de fins a 91 vegades i és difícil creure que això pugui reflectir variacions de gairebé 100 vegades en el nombre de gens necessaris per a donar lloc als amfibis corresponents o que la ceba necessite 200 vegades més DNA que l'arròs. La figura 3

representa alguns éssers vius, amb grandària proporcional a la del seu genoma i no necessita major explicació.

De la falta de correspondència entre els valors C i la quantitat presumible d'informació genètica continguda dins dels genomes se'n va dir paradoxa del valor C. Com que no podem assumir que una espècie posseeixi menys DNA que la quantitat requerida per a especificar les seues funcions vitals, hem d'explicar per què moltes espècies contenen una quantitat tan alta d'excés de DNA.

■ DNA GÈNIC O DNA NO GÈNIC

La primera qüestió que s'ha d'aclarir és si hi ha correlació entre la grandària del genoma i el nombre de gens. És a dir, les diferències en les grandàries del genoma són degudes a DNA gènica o no gènica?

És sabut, des de finals dels anys 60, que el genoma d'eucariotes es compon d'una gran quantitat de DNA repetitiu. A més, des de finals dels anys 70 se sap que els gens es troben interromputs per seqüències no codificants, els introns, que han de ser eliminats abans que el ribosoma sintetitzi la proteïna. Es tracta, en ambdós casos, de DNA aparentment superflu, que

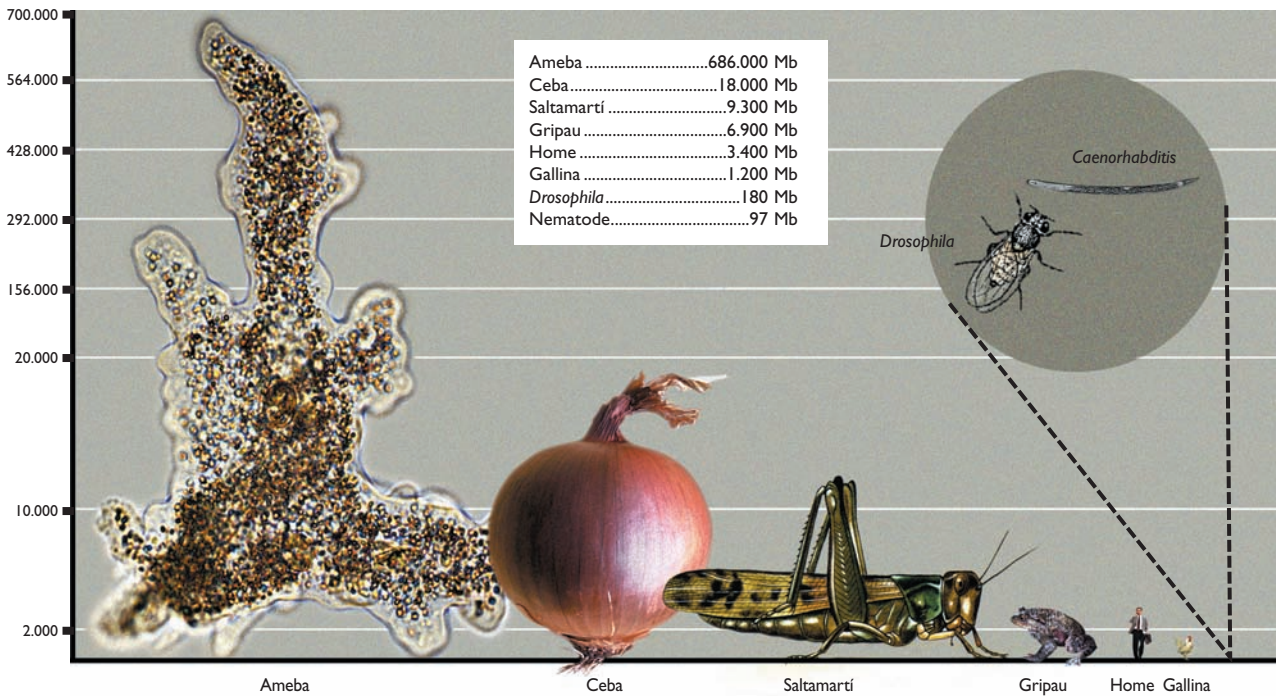


Figura 3. Grandària del genoma en alguns éssers vius. L'altura dels dibuixos és proporcional a la grandària del seu genoma. *Caenorhabditis* és un cuc nematode.

contribueix a la gran variació en els valors C i, per tant, explica l'aparent paradoxa.

La grandària i el nombre d'introns varien àmpliament al llarg de l'escala evolutiva i som els mamífers els qui tenim el nombre més gran i de major grandària. També el DNA repetitiu varia entre organismes. Tradicionalment es classifica aquest DNA com: altament repetitiu, amb seqüències com els microsatèl·lits i els minisatèl·lits i moderadament repetitiu, on s'enquadren els elements transponibles, les seqüències que constitueixen l'exemple més clar de DNA egoista.

■ NOMBRE DE GENS I COMPLEXITAT DE L'ORGANISME

A mesura que es van completant les seqüències de genomes sencers, es va coneixent amb major o menor exactitud el nombre de gens que es deriven d'aquestes seqüències, ja que fins ara tan sols hi havia estimacions indirectes. Això no obstant, algunes dades estan deparant sorpreses perquè, en alguns casos, no sembla que hi haja una correlació clara entre nombre de gens i complexitat de l'organisme. El cuc nematode *C. elegans*, té 18.000 gens (vegeu taula 1), uns 5.000 més que *Drosophila*, un organisme més complex. L'home només té el doble de gens que *C. elegans* (les estimacions indicaven uns 100.000). També aquestes dades es comencen a fer bones d'entendre. Hi ha mecanis-

mes en eucariotes superiors que són capaços d'"expandir el proteoma". És a dir, a partir d'una mateixa seqüència de DNA poden obtenir més d'una proteïna. Els grans introns trobats en mamífers poden, en molts casos, "amagar" informació que no es pot deduir només amb la seqüència del DNA. Encara ha de passar temps fins que es pugui conèixer el nombre de proteïnes que un organisme és capaç de sintetitzar. Però açò seria motiu d'un altre treball. En qualsevol cas, sí que es pot afirmar que "organismes més complexos tenen més funcions gèniques".

■ MECANISMES MOLECULARS QUE ALTEREN LA GRANDÀRIA DEL GENOMA

Són molts els mecanismes mutacionals que poden produir canvis en la grandària del genoma. Alguns d'ells ocorren a gran escala (duplicació de tot el genoma), mentre que altres ocorren a una escala molt petita (pèrdua o guany d'uns pocs nucleòtids). Tot i això, cal destacar que aquestes mutacions afecten, en principi, una sola cèl·lula, que en el cas de ser un gàmeta, podrà transmetre aquesta mutació a un descendent. Aquest individu haurà de conviure amb altres en una població i només en futures generacions sabrem si la mutació que porta s'estendrà a tots els individus de la població (fixació) o, al contrari, desapareixerà. La probabilitat que ocorregui una cosa o l'altra dependrà



de mecanismes evolutius com la selecció natural (si aporta un avantatge o desavantatge a l'individu) o la deriva genètica (per atzar).

Els mecanismes cromosòmics solen produir variacions dràstiques amb una única mutació. Es pot destacar la duplicació de tot el genoma, duplicacions que afecten només un cromosoma, o una part. De manera equivalent, també es coneixen mutacions que produeixen la pèrdua d'algun fragment cromosòmic. Encara que igualment freqüent en plantes i animals, sembla que en les primeres aquesta mena de canvis han contribuït de forma rellevant a l'evolució del seu genoma.

Els elements genètics mòbils, o elements transponibles, són altres dels causants de grans variacions en la grandària del genoma. Aquests elements, d'uns pocs milers de nucleòtids, es dupliquen i les còpies duplicades s'insereixen en altres parts del genoma, la qual cosa provoca ràpids augments en la seua grandària, llevat que actuen els mecanismes de control de la seua proliferació. (Com a autèntics egoistes desenvolupen mecanismes per a regular el seu moviment pel genoma, de manera que no produeixen danys irreparables, ja que això implicaria la seua pròpia desaparició.) S'ha estimat que el genoma de la dacsa s'ha duplicat per causa dels elements transponibles en els últims tres milions d'anys de la seua evolució.

Es considera que les insercions o delecions espontànies (anomenades *indels*) d'uns pocs nucleòtids són una de les causes més importants de l'evolució de la grandària del genoma a llarg termini. En diverses espècies d'insectes, per exemple, s'ha mostrat una gran correlació entre la taxa global de pèrdua de DNA de les regions intergèniques i no codificants i la grandària del genoma. La fixació d'aquestes mutacions és molt improbable si l'*indel* afecta un gen, però és més probable si afecta pseudogens (gens no funcionals, inactivats recentment) o altres seqüències de DNA sense funció. La desintegració dels gens, o desaparició d'un gen del genoma, sol transcórrer en un primer pas amb la seua inactivació mitjançant una mutació puntual (formació d'un pseudogèn). Posteriorment, el DNA que forma els pseudogens va sent eliminat fins que es perd qualsevol vestigi de la seua presència en el genoma.


La variació en la longitud del DNA dels minisatèl·lits i microsatèl·lits és un altre dels mecanismes que poden alterar la grandària del genoma. Aquestes seqüències estan formades per una unitat de pocs

nucleòtids, repetida de forma contigua des de menys de deu fins a uns quants milers de vegades. El nombre d'unitats repetides varia molt, fins i tot en individus de la mateixa espècie. Això és a causa de dos mecanismes que provoquen tant l'augment com la disminució del nombre de repeticions. Aquests mecanismes són la recombinació, anomenada desigual, i errors durant la replicació del DNA, a causa del fenomen conegut com el lliscament de la DNA polimerasa. De fet, aquestes són les seqüències que s'estan utilitzant per a, per exemple, identificar restes humanes, a causa de la seua gran variabilitat.

Un dels processos de major importància en l'augment de la grandària del genoma en organismes unicel·lulars, especialment procariotes, és la transferència genètica horitzontal. Aquest procés consisteix a introduir en el genoma d'una espècie un fragment de DNA d'una altra espècie, que conté un o diversos gens. El DNA s'introdueix en la cèl·lula per diferents mecanismes i després ha de recombinar amb el geno-

ma. Si els gens introduïts confereixen algun avantatge a l'organisme, solen mantenir-se, però si açò no ocorre poden mutar i inactivar-se. Un exemple de la importància d'aquests processos es pot veure en el bacteri intestinal *Escherichia coli*, algunes de les soques del qual s'han tornat patògenes per la transferència de gens de virulència. La importància d'a-

quest fenomen en períodes recents de l'evolució d'organismes superiors és molt més limitada, encara que hi ha molts casos descrits de transferència genètica intracel·lular de DNA del genoma de les mitocondries i cloroplastos al genoma nuclear.

Totes aquestes mutacions sorgeixen de forma periòdica en multitud d'espècies, inclosa l'espècie humana. Moltes són desavantajoses i la pressió selectiva les va eliminant de la població, d'altres, individualment, són neutres però poden ser col·lectivament avantajoses o perjudicials si augmenten o disminueixen la grandària del genoma. En bacteris, tenir un genoma reduït pot ser positiu per a optimitzar el temps i cost de la duplicació del DNA. En organismes eucariotes, s'han proposats diversos avantatges quan el genoma disposa d'una gran extensió, encara que no vaja associada a un nombre més alt de gens. 

**«ES POT AFIRMAR QUE
“ORGANISMES MÉS
COMPLEXOS TENEN MÉS
FUNCIONS GÈNIQUES”»**

* Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València

** Departament de Genètica, Universitat de València.

ELS ALTRES GENOMES

José Enrique Pérez Ortín*, Andrés Moya** i Daniel Ramón***

WHAT ABOUT THE OTHER GENOMES? 1995 SAW THE PUBLICATION OF THE FIRST COMPLETE GENOME SEQUENCES OF PROKARYOTIC CELLS AND A YEAR LATER THE FIRST SEQUENCES OF AN EUKARYOTIC ORGANISM WERE PUBLISHED: THOSE OF THE YEAST SACCHAROMYCES CEREVISIAE. FROM THIS MOMENT ON, A NEW SCIENTIFIC DISCIPLINE CAME INTO BEING RELATED TO THE STUDY OF THE GENOME. THIS NEW FIELD OF STUDY CAME INTO ITS OWN, AS FAR AS ITS PRESENCE IN THE PRESS IS CONCERNED, WITH THE ANNOUNCEMENT OF THE HUMAN GENOME PROJECT. SINCE THEN, HARDLY A WEEK GOES BY WITHOUT SOME NEWS ITEM CONCERNING THE HUMAN GENOME. THE AUTHORS QUESTION, HOWEVER, WHETHER THIS IS THE ONLY POSSIBLE GENOME STRUCTURE AND IF THE MEDICAL APPLICATIONS ARE THE ONLY RELEVANT ONES.

■ FENT PA I GENÒMICA AMB LES MATEIXES EINES

En la dècada dels 80, el desenvolupament de les tècniques de seqüenciació del DNA va arribar a tal nivell d'eficàcia que en diferents llocs del món es va començar a plantejar la possibilitat de seqüenciar de manera sistemàtica genomes complets d'organismes. Als Estats Units es va llançar la idea de la seqüenciació del genoma humà. A Europa els projectes van ser més modestos, però potser més realistes, i es va pensar que era preferible seqüenciar organismes model amb genomes més petits. L'avantatge de l'enfocament europeu era que, amb una inversió molt inferior, es podia obtenir gairebé tanta informació sobre els gens d'un organisme eucariota com la que es pensava obtenir amb la seqüenciació del genoma humà. D'altra banda la seqüenciació de genomes petits podia servir per a posar a punt les tècniques necessàries per a afrontar projectes com el del genoma humà, d'una envergadura milers de vegades superior a qualsevol altre projecte de seqüenciació realitzat fins aquelles dates. Com adés s'ha indicat, es va triar el genoma de *S. cerevisiae*. Els motius eren obvis: era l'organisme eucariòtic més ben conegut, el seu genoma és petit (13 Mb) i compacte, és a dir, amb molt poc DNA no informatiu, es disposava d'un elevat nombre de mutants, i molts dels seus gens ja estaven

«POTSER L'ASPECTE MÉS ATRACTIU DEL GENOMA DEL LLEVAT ÉS LA GRAN DENSITAT GÈNICA, JA QUE EL 72% DEL GENOMA SÓN GENS»

seqüenciats. El resultat d'aquesta aposta va ser que el genoma d'aquest microorganisme va ser el primer genoma eucariota revelat. Per això, uns quants anys abans que en qualsevol altre organisme es van iniciar projectes de genòmica funcional que han permès conèixer aquest ésser viu millor que cap altre.

Potser l'aspecte més atractiu del genoma del llevat és la gran densitat gènica, ja que el 72% del genoma són gens, la qual cosa deixa molt poc d'espai per a DNA no codificant i per a altres elements funcionals. La longitud mitjana d'un gen és de 1922 pb. L'extrapolació d'aquestes dades a tot el genoma del llevat dona un valor de 6.200 ORFs predites. Una qüestió important és si el nombre estimat de gens anteriorment descrit és el necessari per al funcionament de la cèl·lula. De fet, els estudis d'interrupció de gens han demostrat que només un curt nombre (15%) dels gens de llevat són

essencials per al creixement en medis rics. Tot i això, aquesta dada pot ser enganyosa, perquè molts poden exercir funcions no essencials en tot moment, d'altres poden resultar essencials solament en condicions de competència natural entre soques o amb altres espècies de microorganismes i, finalment, molts altres poden tenir còpies més o menys homòlogues dins del genoma de llevat mateix.

Aquesta última dada s'ha pogut establir amb prou precisió amb el coneixement de la seqüència completa





del genoma. De fet, un alt percentatge del genoma és redundat. S'han trobat casos de repeticions de gens gairebé (o totalment) idèntics, casos d'homòlegs parcials amb funcions iguals o distintes i finalment duplicacions de regions senceres de cromosomes. La duplicació de bona part dels gens i, en certa manera, de la seua ordenació en els cromosomes ha suggerit que el genoma de *S. cerevisiae* és el resultat d'una antiga duplicació de tot el genoma en un temps llunyà i una posterior evolució amb pèrdua de part dels gens duplicats i algunes reorganitzacions cromosòmiques. Encara que, d'acord amb el que s'ha dit adés, sembla clar que un cert percentatge de la redundància gènica és, en realitat, només aparent, també podria ser útil per a la cèl·lula que certs gens estiguen completament duplicats a nivell funcional. D'aquesta manera es disposaria d'un cert reservori de gens repetits que impedirien que mutacions esporàdiques o delecions produïdes per recombinacions entre cromosomes foren perilloses per a la cèl·lula. D'altra banda la duplicació de gens és un ben conegut mètode d'evolució que permet adquirir noves funcions sense perdre les antigues i la seua existència en el llevat pot ser una prova que els eucariotes utilitzen profusament aquest mitjà per a adaptar-se evolutivament al medi.

Quant a la funció dels gens, només un 30% han estat caracteritzats per mètodes convencionals i aproximadament un altre 30% tenen homòlegs en llevats o en altres organismes amb funcions conegudes. Això ens permet suposar que coneixem també la seua funció (encara que s'han produït algunes sorpreses en aquest tema). Queda un 30-35% de gens que, o bé tenen homòlegs de funció desconeguda ("parelles d'òrfens") o no tenen homologia ni funció coneguda ("òrfens solitaris"). En alguns d'aquests casos, els ordinadors poden donar-nos-en una certa idea, perquè es pot predir amb certa seguretat l'existència d'hèlixs transmembrana, dits de zinc, llocs de fosforilació, etc. No obstant això aquesta mena de prediccions no aporten més que algunes pistes, no sempre en la direcció correcta, al problema de trobar la funció d'un gen. Amb tot, hem de preguntar-nos si els gens òrfens tenen alguna característica que els haja fet "invisibles" al genètic o al biòleg molecular. La resposta no està clara de moment, però segurament la raó de la seua existència no és una altra que el fet que encara som molt lluny de saber com funciona una cèl·lula i queden encara moltes funcions vitals insospitades per descobrir. En aquest sentit, sense cap dubte, el genoma de l'ésser viu amb què fem pa, cervesa i vi, el llevat *S. cerevisiae*, continuarà essent una potent eina per a aprendre com funciona la vida.

■ LA SEQÜENCIACIÓ DE GENOMES PROCARIOTES: UNA EINA PER A CONÈIXER QUANTS GENS SÓN NECESSARIS PER A SUSTENTAR LA VIDA

Sens dubte, l'objectiu final de qualsevol projecte en biologia ha de ser conèixer més i millor les seues bases. En aquest sentit una pregunta fonamental és quina és la grandària mínima d'un genoma per a definir un organisme viu. La resposta no és òbvia, però amb l'adveniment d'un nombre creixent de genomes seqüenciats hem començat la comparació sistemàtica dels gens homòlegs ancestrals que comparteixen aquests genomes. De fet, s'ha pensat que aquest podria ser un criteri adequat, encara que n'hi ha d'altres, per a

«LA GENÒMICA POT AJUDAR-NOS A
SABER FINS QUIN PUNT ÉS BO O
ADEQUAT PER A LA NOSTRA SALUT
ALLÒ QUE MENGEM»

aproximar-nos al nombre de gens capaços de sustentar la vida.

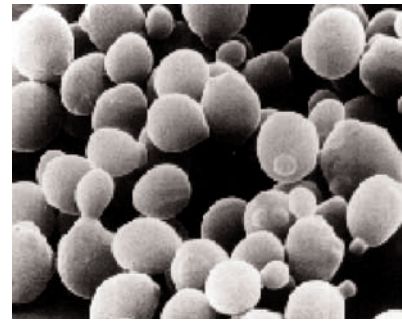
El resultat de la comparació de genomes representatius d'eubacteris, arqueus i eucariotes, les tres grans agrupacions d'éssers vius, dóna un nombre de 80 gens, clarament insuficient. Són diverses les raons que poden justificar l'obtenció d'un nombre tan curt. Una és la pèrdua del senyal d'homologia. En comparar gens d'organismes molt allunyats en el temps evolutiu, hi ha la possibilitat que no puguem determinar si són homòlegs. De fet el nombre augmenta quan comparem organismes més pròxims. És el cas dels bacteris *Mycoplasma genitalium* i *Ureaplasma urealyticum*, dos dels patògens bacterians amb longituds genòmiques més petites (580 kb i 750 kb, respectivament), que comparteixen 324 gens. No obstant això, cal assenyalar que les seues adaptacions específiques, i més concretament les relacionades amb la capacitat d'evadir la resposta immune de l'hostatger, diferent en ambdues espècies, porta a identificar la presència d'un nombre notable de gens derivats, propis de cada una d'elles. Com pot observar-se, no resulta senzill establir per aquests, i altres estudis, l'esmentat nombre mínim.

Ara bé, uns bacteris particularment interessants són aquells que viuen en simbiosi amb altres organismes, normalment de major complexitat (protozous, plantes, animals). Contràriament als bacteris patògens, els



El coneixement de les interaccions entre dieta i salut arribarà al nivell de les interaccions moleculars. Gràcies a la genòmica funcional podrem conèixer com determinats nutrients afecten l'expressió d'uns gens en concret del nostre organisme.

El genoma de *S. cerevisiae* és el resultat d'una antiga duplicació de tot el genoma en un temps llunyà i una posterior evolució amb pèrdua de part dels gens duplicats i algunes reorganitzacions cromosòmiques.



bacteris simbiòtics coexisteixen en forma mutualista amb el seu hostatger, al qual subministren productes essencials, al mateix temps que aquest els proporciona un ambient estable així com determinat tipus de metabolits. De manera exhaustiva s'estan investigant en l'actualitat els bacteris que viuen en simbiosi intracel·lular amb els insectes. Un n'és *Buchnera sp.*, simbiònt dels pugons. Té una propietat particularment rellevant pel que fa al nombre de gens: es tracta d'un genoma extremadament reduït, de l'ordre de les 650 kb. És més, algunes espècies del gènere *Buchnera* presenten genomes amb grandàries inferiors al de *M. genitalium*. Cal ressaltar el cas de *Buchnera sp.* dels pugons que viuen sobre pins i avets, i el genoma del qual està per davall de les 500 kb. Concretament la grandària del genoma de *Buchnera sp.* del pugó *Cinara cedri* és de tan sols 450 kb., el menor dels detectats fins al moment. Doncs bé, igual com s'han portat a terme estudis orientats a determinar els genomes mínims per comparació dels genomes de bacteris patògens amb genoma de longitud reduïda, estem en condicions de fer el mateix amb alguns bacteris simbiòtics, alguns dels genomes dels quals ja s'han seqüenciat o s'estan seqüenciant, i inferir el nombre de gens ancestrals compartits. Una altra peculiaritat dels bacteris simbiòtics és que no semblen haver experimentat més que reducció genòmica; no han adquirit nous gens, com sembla haver ocorregut amb els genomes de bacteris patògens, que almenys han guanyat aquells relacionats amb la patogenicitat. Estudis preliminars portats a terme amb genomes de bacteris simbiòtics, concretament les espècies del gènere *Buchnera* anteriorment esmentades, i assumint gens d'una grandària mitjana d'1 kb, ens indiquen que aquests organismes probablement compartesquen aproximadament 330 gens homòlegs ancestrals, com a cota superior.

El resultat previsible és esperançador si el comparem amb aquells altres obtinguts amb els bacteris patògens de genoma reduït ja esmentats. De forma independent, ambdós grups, patògens i simbiònt amb geno-





mes reduïts, semblen tenir un nombre similar de gens compartits, la qual cosa no vol dir que siguin els mateixos gens. El nombre mínim podria ser semblant, però la composició és diferent. Quin missatge s'oculta després d'aquesta informació? Encara no el sabem, però és evident que la genòmica d'aquests procariotes ens ajudarà a entendre'l.

■ QUAN LA GENÒMICA ENSENYA A MENJAR

La indústria agroalimentària està atenta als desenvolupaments de la genòmica. Sens dubte aquesta és una àrea d'investigació on confluiran molts abordatges diferents que impliquen l'estudi dels genomes de diferents organismes i matèries primeres implicades en l'elaboració d'aliments (animals de granja, vegetals comestibles, microorganismes utilitzats en la fermentació d'aliments i begudes), en la seua contaminació, o en l'aplicació de les dades del genoma humà a l'alimentació.


Hi ha projectes de seqüenciació de diversos genomes de vegetals comestibles. N'hi ha molts en mans de companyies privades i això fa necessària una reflexió sobre la necessitat d'aportar capital públic a aquest tipus d'investigacions. No és un fet trivial, ja que els coneixements adquirits a través d'aquests projectes, junt amb els generats per la genòmica funcional i la proteòmica, seran la base per a millorar els conreus per tècniques d'enginyeria genètica. Un exemple interessant a aquest respecte el subministra l'aroma de la maduixa. Sabem que està produïda per més de 300 compostos, entre els quals més de 100 esters. Hi ha, per tant, molts gens implicats en aquesta aroma. Doncs bé, recentment i gràcies a l'ús d'estratègies de genòmica funcional se n'han identificat un bon nombre, la qual cosa sens dubte permetrà en un futur pròxim millorar aquesta característica organolèptica.

S'han seqüenciat els genomes d'una varietat de microorganismes patògens responsables de toxiinfeccions alimentàries, com per exemple *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus* o *Listeria monocytogenes*. De les dades obtingudes ha estat possible inferir les bases moleculars que permeten a alguns d'aquests microorganismes sobreviure en condicions extremes, i això ha obert la possibilitat de dissenyar processos industrials d'eliminació més eficaç. De la mateixa manera s'han seqüenciat els genomes de diversos bacteris responsables de la producció de deri-

«LA GENÒMICA ENS AJUDARÀ A ENTENDRE COM LES DIETES AFECTEN LA NOSTRA SALUT. PER AIXÒ HI HA QUI JA COMENÇA A PARLAR D'«ALIMENTACIÓ AL PASSAPORT GENÈTIC». CIÈNCIA-FICCIO O REALITAT? EL TEMPS ENS HO DIRÀ»

vats lactis com *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* o *Streptococcus thermophilus*, o probiòtics com *Bifidobacterium breu* o *Bifidobacterium longum*. Molts d'aquests projectes han servit per a fer comparacions *in silico* i determinar quins gens són importants per a portar a terme els processos metabòlics d'interès

industrial. I com abans es va indicar, en el cas del llevat *S. cerevisiae* es disposa de la seqüència i des de fa uns anys de dades de genòmica funcional que indiquen, per exemple, quins gens s'expressen al llarg d'una fermentació vínica. En resum, durant els últims anys s'han obtingut molts resultats que permetran abordar de manera racional estratègies de millora de la qualitat organolèptica, sanitària o nutricional dels aliments.

Però no sols això. La genòmica pot ajudar-nos a saber fins quin punt és bo o adequat per a la nostra salut allò que mengem. Recentment s'ha estudiat en un model experimental animal la interacció entre soques del gènere *Bacteroides* i el seu hoste utilitzant una tècnica coneguda com a perfil de transcripció del genoma (alguns autors en diuen transcriptoma). Els resultats indiquen com aquests microbis del nostre intestí contribueixen a processar els nutrients. Però potser on més esperances hem posat és en la correlació entre les dades del genoma humà i la nutrició. Des de fa uns pocs mesos l'anomenada nutrigenòmica comença a prendre força, sobretot, i significativament, entre les companyies multinacionals del sector de l'agroalimentació. El coneixement de les interaccions entre dieta i salut arribarà al nivell de les interaccions moleculars i gràcies a la genòmica funcional podrem conèixer com determinats nutrients afecten l'expressió de determinats gens del nostre organisme. I a més a més podrem conèixer la influència de variacions genètiques individuals i la seua resposta fisiològica a dietes particulars. En altres paraules, la genòmica ens ajudarà a entendre com les dietes afecten la nostra salut. Per això hi ha qui ja comença a parlar d'«alimentació al passaport genètic». Ciència-ficció o realitat? El temps ens ho dirà, però potser no hauré d'esperar molt per a tenir una resposta a aquesta pregunta gràcies a la genòmica. 

* Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat de València.

* Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València.

* Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Bromatologia, Toxicologia i Medicina Legal, Universitat de València. Institut d'Agroquímica i Tecnologia d'Aliments, CSIC.

GLOSSARI DE TERMES

Arqueus. Organismes procariotes que solen trobar-se en hàbitats extrems (alta temperatura, pressió i salinitat) i que constitueixen, amb bacteris i eucariotes, un dels tres dominis dels éssers vius.

Clonatge. Procés natural o artificial pel qual es generen còpies genèticament idèntiques d'un organisme o cèl·lula.

Cromosomes homòlegs. En els organismes diploides, els cromosomes del mateix tipus aportats per cadascun dels progenitors. Els cromosomes homòlegs contenen la mateixa sèrie de gens, habitualment en el mateix ordre.

Deleció. Mutació produïda per la pèrdua d'un fragment (des d'un nucleòtid a diversos gens) de material genètic d'un cromosoma.

Diploide. Organisme que posseeix dues còpies de cadascun dels cromosomes que componen el seu material hereditari. En els organismes de reproducció sexual, cadascuna de les còpies és aportada per un progenitor. Estan contingudes en cèl·lules haploides conegudes com a gàmetes.

DNA. Àcid desoxiribonucleic, material hereditari dels éssers vius i d'alguns virus, en què es troba codificada, per al seu ús i transmissió a la descendència, la informació per a la síntesi de les proteïnes i els diferents àcids ribonucleics.

DNA repetitiu. Conjunt de DNA que apareix en diverses còpies en el genoma d'un organisme.

Entrecreuament. Procés d'intercanvi de material hereditari entre cromosomes homòlegs que dona lloc a un nou cromosoma en què s'han reunit fragments d'ambdós parentals.

Epístasis. Interaccions no additives dels al·lels presents en dos o més loci que afecten una mateixa funció.

Eucariota. Organismes uni o pluricel·lulars caracteritzats per la presència a les seues cèl·lules d'un nucli separat de la resta del citoplasma per una membrana. En el nucli tenen lloc els processos de replicació i transcripció del material hereditari, mentre que la traducció d'aquest s'esdevé, preferentment, en el citoplasma, on arriba en forma de RNA missatger.

Exons. Fraccions dels gens interromputs (normalment en eucariotes) que es mantenen rere la transcripció i maduració del RNA missatger i que contenen la informació que dona lloc a la proteïna traduïda. Els exons d'un gen estan separats pels seus introns.

Haploide. És l'organisme o cèl·lula que solament posseeix un còpia de cadascun dels cromosomes que componen el seu material hereditari. En el primer cas, correspon majoritàriament als procariotes, mentre que en el cas dels eucariotes són les cèl·lules germinals (òvuls i espermatozoides en animals) les úniques habitualment haploides.

Intró. En els gens d'eucariotes, cadascuna de les porcions que s'intercalen entre les regions codificants que són traduïdes (exons).

Locus (*p* loci). Ubicació física en el genoma d'un gen o seqüència de DNA.

Microsatèl·lits. Regions del genoma que consten d'unitats

d'uns pocs nucleòtids (1-6) repetides en tàndem des de desenes fins a milers de vegades.

Minisatèl·lits. Regions del genoma que consten d'unitats d'unes desenes a centenars de nucleòtids repetides en tàndem.

Mutació. Qualsevol variació del material hereditari, produïda per la substitució d'un nucleòtid per un altre (mutació puntual), per la inserció o eliminació d'un o uns pocs nucleòtids (indels), per la inserció en un nou lloc d'un element transposable o un retrovirus, per la duplicació o eliminació d'un cromosoma o un fragment, pel canvi d'ubicació d'un fragment d'un cromosoma que s'uneix a un altre (translocació), o per la multiplicació o pèrdua d'una dotació cromosòmica completa.

Nucleòtid. Unitat bàsica constituent dels àcids nucleics (DNA i RNA). Cadascun és compost per una molècula d'àcid fosfòric, un sucre (ribosa o desoxiribosa) i una base nitrogenada (bé una purina, adenina o guanina, o una pirimidina, timina, uracil o citosina). Aquestes bases es poden aparellar de forma complementària (adenina amb timina o uracil, guanina amb citosina), el que constitueix la base del manteniment i del funcionament del material hereditari.

ORF (*open reading frame*, pauta oberta de lectura). Fragment del genoma que està flanquejat pels senyals d'inici i final de la traducció i que, potencialment, correspon a un gen codificant d'una proteïna.

Pleitropia. Quan un únic gen afecta diverses funcions o caràcters de l'organisme.

Procariota. Organismes unicel·lulars caracteritzats per manca de nucli, per la qual cosa el seu material hereditari es troba disposat, habitualment, en un cromosoma i alguns plàsmids, en el citoplasma. Els seus membres pertanyen a dos dominis, bacteri i arqueus.

Proteoma. Conjunt de les proteïnes produïdes en una cèl·lula o en un organisme.

Pseudogèn. Gen que ha perdut la seua funció per l'acumulació de mutacions desactivants.

Recombinació. Procés que dona lloc a noves combinacions genètiques en els cromosomes com a conseqüència del fenomen d'entrecreuament.

Replicació. Procés de generació d'una nova còpia del material hereditari gràcies a la complementarietat entre les bases dels nucleòtids.

RNA. Àcid ribonucleic, que actua com a material hereditari en alguns virus i que en tots els organismes és el mediador entre la informació continguda en el DNA i les proteïnes

RNA ribosòmic. Àcid ribonucleic que, juntament amb les proteïnes ribosòmiques, constitueix els ribosomes, òrgans encarregats de la síntesi de les proteïnes.

SNP (*single nucleotide polymorphisms*, polimorfismes de nucleòtid únic). Variacions hereditàries detectables en una població en determinada posició del genoma i produïdes per la substitució d'un nucleòtid per altre. Es fan servir com a marcadors genètics molt precisos en la detecció de variabilitat genètica i mapatge de gens.

