



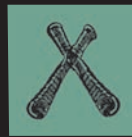
# JEAN WEISSENBACH

per Fernando González Candelas\*

**A** PESAR DE SER UN PROJECTE DE “MEGACIÈNCIA”, L’OBTENCIÓ DE LA SEQÜÈNCIA DEL GENOMA HUMÀ ÉS EL RESULTAT DE LA DETERMINACIÓ, L’IMPULS I LA INNOVACIÓ IMBUÏDES PER UN PETIT NOMBRE DE CIENTÍFICS, REVOLUCIONARIS EN EL SEU MOMENT, AL VOLTANT DELS QUALS ES CONFORMAREN ELS NUCLIS D’INVESTIGACIÓ QUE HAN DUT A TERME TAN GRAN EMPRESA. JEAN WEISSENBACH, DIRECTOR DEL CENTRE NACIONAL DE SEQÜENCIACIÓ FRANCÈS, GENOSCOPE, ÉS UN D’AQUESTS PIONERS I LÍDERS DEL CONSORCI PÚBLIC PER A LA SEQÜENCIACIÓ DEL GENOMA HUMÀ, I AMB AQUEST MOTIU VA SER GUARDONAT AMB EL PREMI PRÍNCIPE DE ASTURIAS DE LA CIENCIA. EN LES SEGÜENTS PÀGINES ENS ACOSTEM A L’INVESTIGADOR PER ESBRINAR COM ÉS L’HOME QUE HI HA DARRERE I COM INTERACTUEN TOTES DUES FACETES DE LA MATEIXA PERSONA.

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

«LA GENÒMICA ENCARA NO ENS HA INTRODUÏT EN UN MÓN NOU. POTSER ALGUN DIA HO FARÀ»



És un dia gris i fred, propi de l'hivern continental, i l'edifici de nova planta, funcional, passa desapercebut en un entorn de desenvolupament recent als afores de París. L'entrada no contribueix a fer calor, ni la presència constant de forrellats a les portes que només s'obren davant de la presència de la targeta adequada –“açò sembla Fort Knox”, ens comenta el nostre amfitrió en un moment de la visita. El seu interior alberga un dels centres punters d'investigació genòmica, Genoscope, el Centre Nacional de Seqüenciació francès, inaugurat a l'octubre de 1998 i dirigit, des de llavors, per Jean Weissenbach, un dels investigadors pioners en l'aplicació de les tècniques del DNA recombinant, primer, i de la genòmica, posteriorment, per a la identificació i localització de gens responsables de malalties en la nostra espècie, així com de l'obtenció de la seqüència del genoma de diversos organismes, entre ells l'humà.

El professor Weissenbach és una persona afable, de tracte cordial i senzill, allunyat de la rigidesa i la tibantor que podria suposar-se al responsable d'una instal·lació científica del calibre de Genoscope. Durant l'entrevista, la seua mera companyia bastava per a trencar aquesta sensació de fredor, producte de la combinació de clima i edifici.

Quin creu que serà l'impacte del genoma humà en altres àrees científiques, a banda de la biologia i disciplines pròximes?

Aquesta és una qüestió a la qual realment no em sent capacitat per a respondre, donat el meu gran desconeixement sobre l'estat d'altres disciplines, com ara les matemàtiques o la física. Respecte a la química, no sé fins a quin punt afectarà la genòmica a aquesta ciència, però sí que sé que alguna de les nostres grans llacunes en el coneixement biològic hi té una estreta connexió. Per exemple, encara no som capaços de predir l'estructura tridimensional de qualsevol proteïna a partir de la seua seqüència primària d'aminoàcids, o la forma en què interactuaran dues molècules biològiques complexes, dues proteïnes, per exemple. Tot i això, aquests aspectes són essencials per a entendre la funció de les molècules i, per extensió, de les cèl·lules o organismes que les alberguen, per la qual cosa el nostre coneixement detallat de la seqüència de nucleòtids del genoma d'un organisme encara ens deixa molt lluny d'entendre'n amb un mínim detall el funcionament. Això no significa que la química haja de dedicar-se a resoldre aquest problema, però sí que crec que és una qüestió interessant i que atraurà, enca-

ra més, l'atenció de molts científics d'aquest camp. Tampoc no tinc clar l'impacte sobre la informàtica, si bé els meus col·legues d'aquesta àrea són capaços d'intuir que la influència serà rellevant. Jo crec que més aviat estem del costat aplicat de la informàtica, més que no en el del desenvolupament. L'única teoria que tenim de la vida és una teoria química, no una teoria de la informació. Sí, tenim informació, emmagatzemem informació, però no podem trobar cap explicació al fenomen vital en la informàtica.

Però molts dels científics que han conformat el camp de la genòmica no procedeixen estrictament de la biologia, sinó que són físics, matemàtics, informàtics, enginyers. No estarem repetint en la biologia del segle XXI la història dels començaments de la biologia molecular, en què exerciren una gran influència els físics convertits en biòlegs?

Efectivament, però no crec que puguem parlar d'una biologia del segle XXI. Encara estem fent una biologia del segle XX: els nostres conceptes van ser establerts durant el segle passat, si bé estem adquirint una gran quantitat d'informació a un ritme sense precedents. La genòmica, per a mi, encara no ens ha introduït en un món nou. Potser algun dia ho faça, però encara no.

Estic d'acord que el món que molts prometen està encara molt lluny, que probablement no arribarem a veure'l directament. D'altra banda, no creu que la genòmica representa un enfocament excessivament reduccionista per a entendre unes estructures tan complexes com els éssers vius? No estem traspasant els límits del que pot aconseguir-se amb aquest enfocament, oblidant-nos d'altres alternatives?

Pense que aquesta aproximació ha estat molt útil al llarg de la història de la ciència i que encara estem molt lluny de, ni tan sols, modelitzar el comportament d'un organisme viu senzill. Encara els queda molt de camí per recórrer a aquests enfocaments alternatius al reduccionisme, si bé han de ser tinguts en compte per al futur.

Creu que el coneixement del genoma humà pot tenir algun efecte negatiu?

Sí, crec l'eugenèsia és un perill potencial. Molta gent sembla que rep el missatge que, amb el genoma humà, serem capaços de dissenyar persones a la carta. Si fórem capaços de modificar el genoma d'un ésser podríem caure ràpidament en la temptació d'adornar-lo amb certes característiques que jutgem com a “per-







**«SI FÓREM CAPAÇOS DE MODIFICAR EL GENOMA D'UN ÉSSER, PODRÍEM CAURE RÀPIDAMENT EN LA TEMPTACIÓ D'ADORNAR-LO AMB CERTES CARACTERÍSTIQUES QUE JUTGEM COM A «PERFECTES»»**

fectes”, encara que l’evolució ens ensenya que la perfecció no existeix, que la major riquesa dels éssers vius és, precisament, la seua diversitat, la impossibilitat de trobar una combinació de gens que siga superior a qualsevol altra en tot tipus de circumstàncies. Aquesta és la nostra riquesa, ser com som, cada un distint dels altres.

Deixant de banda el mandat ètic i moral per a no fer-ho, estem en condicions de manipular d’aquesta forma el genoma d’un ésser humà?

No, actualment no, però tard o d’hora arribarem a poder fer-ho, i, desgraciadament, pense que algú ho farà. Tot i això, crec que moralment no és acceptable.

Quin tipus de restriccions, si és que ha d’haver-n’hi cap, ha de tenir l’accés a les dades del genoma de cara a aquelles nacions o grups econòmicament més desafavorits?

Crec que les dades han de ser de domini públic i ser de lliure accés per a tot el món. D’aquesta forma, fins i tot els habitants de països en desenvolupament o subdesenvolupats podran beneficiar-se d’aquest coneixement, per exemple, en el desenvolupament de nous mètodes més ràpids i precisos de diagnòstic. Però mentre que aquestes persones no disposen d’un accés igualment lliure i econòmicament accessible als tractaments que puguem remeiar aquestes condicions, el mer diagnòstic pot fins i tot fer més miserable la vida de qui encara no ha desenvolupat la patologia en qüestió, però no pot evitar que arribe a fer-ho.

No té la impressió que s’està venent molt més del que realment es pot aconseguir en un futur raonable, no sols per part dels científics, sinó també de molts polítics.

Efectivament, és molt més fàcil fer promeses que complir-les.

Quina és la seua opinió sobre la competició entre el consorci públic i una empresa privada per desxifrar el genoma humà?

No crec que hi haja una competició quan un dels participants té lliure accés a les dades obtingudes per l’altre, però sense que existisca reciprocitat. O almenys no és una competició neta. És evident que el grup privat s’ha beneficiat, i molt, de les dades obtingudes, i immediatament publicades, pel consorci públic, fins l’extrem que van arribar a canviar per complet la seua estratègia de seqüenciació, perquè inicialment van dir que anaven a seqüenciar molt més del que van acabar fent. I aquest canvi els ha reportat un estalvi important de diners. Pense que, simplement, no era possible deixar que un projecte d’aquest tipus el desenvolupara primer o únicament el sector privat, perquè podria desembocar fàcilment en una situació de monopoli. Gràcies a la irrupció d’aquesta empresa privada també s’ha accelerat notablement el projecte públic, perquè diversos organismes que el finançaven van estimar, correctament, que no havien d’abandonar l’objectiu a mig realitzar i deixar-lo en mans privades, i van augmentar la dotació econòmica que hi destinaven. Això ha permès de reduir considerablement els terminis, de fet el primer esborrany estava previst per al 2005.





I aquesta competència, en quin aspecte influeix més sobre el consorci públic, en el finançament o en l'estratègia de seqüenciació?

Indubtablement en el finançament. L'estratègia que ha seguits consorci públic és la correcta, amb independència de si la proposta de Celera és tan sols factible sense el suport de dades de mapes físics, obtinguts del consorci públic en el cas del genoma humà però que podrien, si fóra el cas, aconseguir-se després de molt d'esforç. De fet, si ara haguera de començar de nou el projecte de seqüenciar el genoma humà, seguiria la mateixa estratègia, començant pel mapatge físic i seguint per la seqüenciació de clons. Un dels avantatges d'aquest enfocament és que es pot dirigir o concentrar l'esforç en regions concretes, bé perquè tinguin un interès especial o perquè presenten dificultats per a la seqüenciació amb els procediments habituals. Aquest tipus d'alternatives no estan disponibles en una estratègia de perdigonada. Respecte al genoma humà, és molt difícil saber què podria haver aconseguit Celera sense les dades del consorci humà.

S'han arribat a discutir públicament els dos esborranys del genoma humà?

No en públic, encara que sí en privat. És curiós que, fins avui, no hi haja hagut cap conferència o congrés científic en què directament s'hagen discutit els resultats obtinguts per Celera i pel consorci públic. Al meu parer, bona part del problema sorgeix perquè Celera juga simultàniament en dos terrenys diferents, el científic i l'empresarial. Són una companyia, i intenten vendre el seu producte, però també són un grup de científics d'alt nivell, i intenten aconseguir el reconeixement d'aquesta comunitat. No obstant això, les regles del joc són molt diferents en aquests àmbits, operen amb els genomes i, addicionalment, tenim un component d'investigació pròpiament dita en bioinformàtica, des del desenvolupament i implementació de nous algorismes fins a anàlisis comparatives o de composició i localització d'elements particulars en els genomes.

Vostè ha pres part en pràcticament la totalitat de projectes genoma d'eucariotes que s'han obtingut fins ara. Estan directament interessats en tots?

En realitat no en tots, perquè no vam participar en el del nematode (*Caenorhabditis elegans*). La nostra participació en el genoma de *Drosophila* va ser molt concreta, perquè el consorci encarregat de la seqüenciació ens va sol·licitar una tasca en què som molt eficaços, la seqüenciació dels extrems de cromosomes bacterians artificials. El genoma d'*Arabidopsis* era

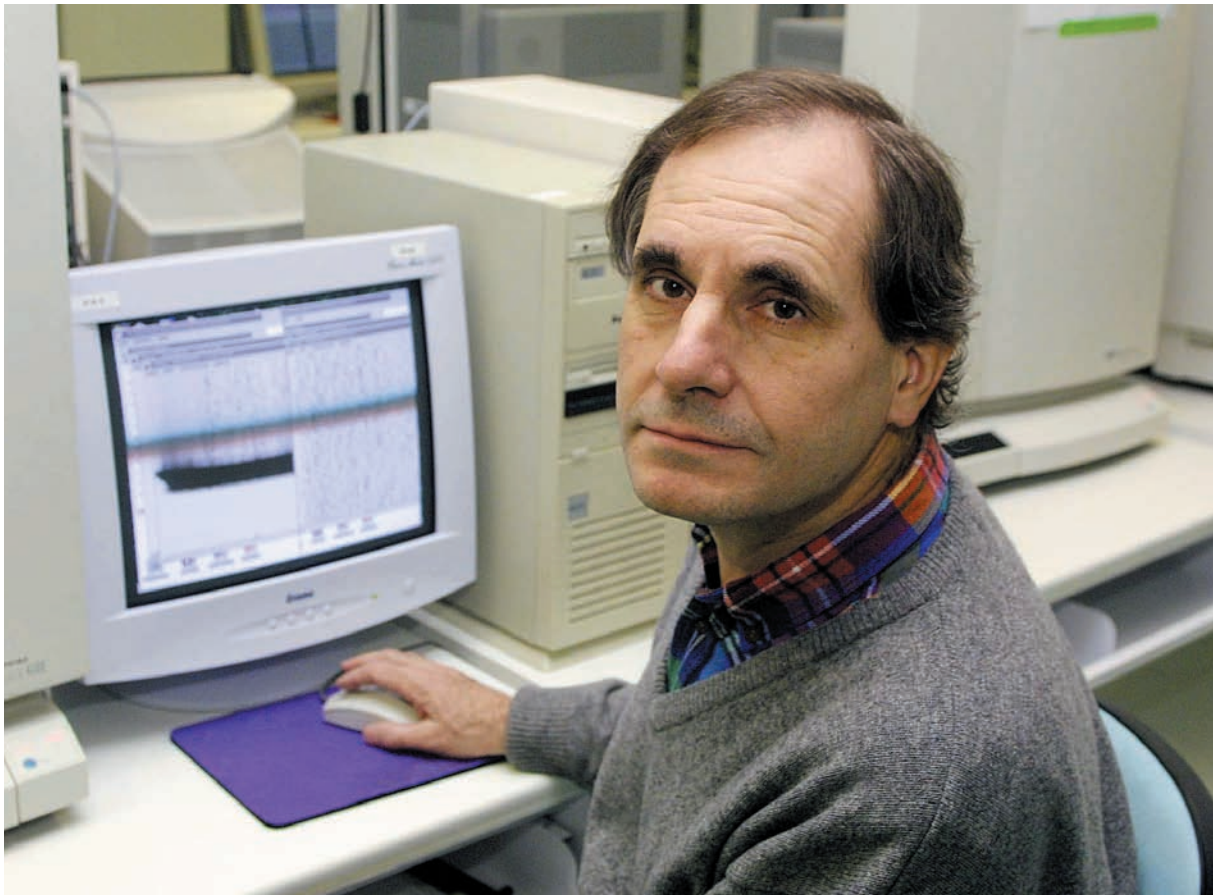
clarament interessant per a un dels nostres grups, que treballa en biologia molecular de plantes i per això hi vam participar de manera més activa.

Per què va deixar de treballar amb llevats i va passar a fer-ho amb l'home?

Això va succeir a finals dels anys 70, de seguida que vaig concloure la meua tesi doctoral, quan començava a disposar-se d'un nou conjunt d'eines, la tecnologia del DNA recombinant, amb la qual abordar nombrosos problemes que fins aquell moment s'havien resistit a l'anàlisi biològica. Podíem fer coses que no s'havien pogut fer abans, i en el camp de la genètica humana, especialment, hi havia un munt de problemes apressants que podien ser tractats. Aquesta era una oportunitat fantàstica que no podia deixar passar.

La seua entrada en el camp de la genètica humana va ser amb l'estudi dels gens implicats en la determinació del sexe. On està l'interès d'estudiar el sexe en la nostra espècie?

Hi ha un munt de qüestions interessants relacionades amb la determinació del sexe, tant en la nostra com en altres espècies. Moltes d'elles eren ja antigues, i la tecnologia del DNA recombinant ens permetia donar una resposta. Per exemple, on es localitzen els gens responsables de la diferenciació sexual, com explicar els casos de reversió sexual (homes amb cariotip XX o dones amb cariotip XY), problemes per als quals les tècniques citogenètiques no tenien prou resolució, però que la biologia molecular ens va permetre de solucionar. Així, vam poder posar de manifest l'existència de recombinació en una petita zona del cromosoma Y i del cromosoma X, o que els casos de reversió sexual implicaven sovint la translocació de la zona del cromosoma corresponent en l'altre cromosoma sexual, sense rastre citogenètic. A continuació em vaig interessar especialment pel cartografiat, la localització de gens en els cromosomes, mitjançant la utilització de diversos marcadors. Els gens per què m'interessava solien ser els gens responsables de diverses patologies humanes, és a dir, que el vessant d'aplicació social d'una tecnologia que havia contribuït a posar a punt estava ben justificada. Un dels nostres majors èxits va ser l'augment de l'escala a la qual realitzar aquesta tasca, una feina que es va iniciar en Généthon, gràcies a l'aportació de l'Associació Francesa contra les Miopaties a través de distints telemaratóns. Aquest va ser un projecte al mateix temps modèlic, per la imbricació de ciència i demanda social, i pioner, pels mètodes que es van posar a punt per realitzar un mapatge a una escala fins llavors inimaginable.



Què ve a continuació en la seua llista d'interessos en l'àmbit de la investigació?

El que més m'interessa ara són els procariotes. Crec que una de les coses més importants que han aconseguit els projectes genoma és proporcionar un catàleg dels gens de distintes espècies. Probablement, coneixem la majoria dels gens presents en els eucariotes, mentre que en els procariotes hi ha una tremenda diversitat d'hàbits, reaccions bioquímiques, capacitats catalítiques, que justifiquen el nostre interès per aquest camp. A més, no sabem o no podem conrear la gran majoria d'organismes procariotes, i en aquest cas la genòmica proporciona una via per a estudiar no sols el genoma, sinó també aspectes molt detallats de la biologia i la bioquímica d'aquests organismes. Volem contribuir a establir el catàleg de gens dels procariotes. No oblidem que són molt més diversos que els eucariotes, així que encara hi ha molt a fer en aquest camp.

Quina opinió té en el debat actual sobre l'accés lliure a les publicacions científiques mitjançant el seu dipòsit en servidors d'Internet o qualsevol altra via que

**«HI HA UN MUNT DE QÜESTIONS INTERESSANTS RELACIONADES AMB LA DETERMINACIÓ DEL SEXE, TANT EN LA NOSTRA COM EN ALTRES ESPÈCIES»**

garantesca l'accés gratuït, o amb un cost baix, a investigadors de tot el món?

Òbviament, crec que encara necessitem publicar en revistes amb revisió crítica per col·legues especialistes de l'àrea de coneixement que es tracte, perquè així es possibilita una primera crítica. No obstant això, al sistema no li falten errors. Per exemple, hi ha una gran pressió sobre els revisors per a retornar els seus comentaris abans d'arribar a llegir el manuscrit, i açò incideix de manera molt negativa en la seua labor, perquè la lectura crítica ha de ser reflexionada, pausada, amb meditació sobre la nova informació, el mètode d'obtenció o les conclusions extretes pels autors.



«SEMPRE M'HE  
MERAVELLAT PER LA  
CAPACITAT DELS  
ÉSSERS VIUS, MÉS  
ENCARA ELS  
MINÚSCULS  
MICROBIS, D'HABITAR  
I PROLIFERAR EN ELS  
AMBIENTS MÉS  
INHÒSPITS»



Tot açò està renyit amb les presses. No obstant això, considerant que les revistes són una important font d'ingressos per a les societats científiques, serà difícil que desapareguen, però crec que es faran cada vegada més passos cap al lliure accés a les publicacions científiques. Això serà molt positiu si som capaços de mantenir la revisió crítica. En aquest sentit, es podria pensar en una transformació del paper de les revistes, o de les societats científiques que les mantenen, per tal de donar un cert aval o suport a allò que es diposita en llocs públics.

Què l'inspira cada dia per a continuar dedicant-se a la ciència? Quina és la pregunta que intenta respondre?

Al llarg de la meua vida sempre m'he meravellat davant de la capacitat dels éssers vius, més encara els minúsculs microbis, per a habitar i proliferar en els ambients més inhòspits, sustentant-se de pràcticament el no-res, transformant el seu entorn fins fer que sembla habitable. Encara que al llarg de la meua carrera he seguit camins no sempre pròxims a aquesta qüestió, crec que és el que més em motiva, i és per això que tinc intenció de reprendre l'estudi dels genomes d'aquests microorganismes, per esbrinar i explicar aquestes capacitats tan sorprenents.

Quin és el preu que paga per dirigir aquest centre?


Evidentment, el preu és la menor disponibilitat per a dedicar-me a la investigació, per la qual cosa és aquesta faceta, sobretot, la que es veu més afectada per les meues dedicacions administratives i de gestió.

Li compensa?

A pesar de tot, estic satisfet, perquè la contrapartida

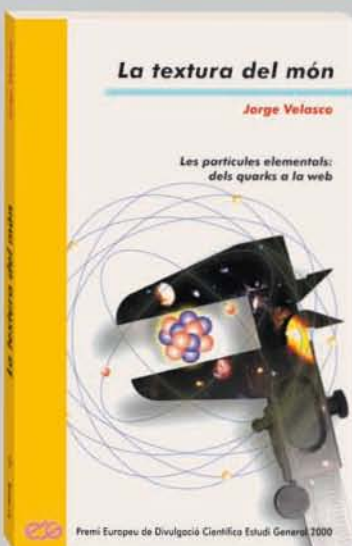
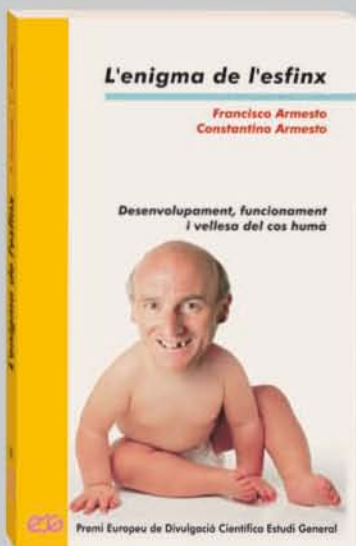
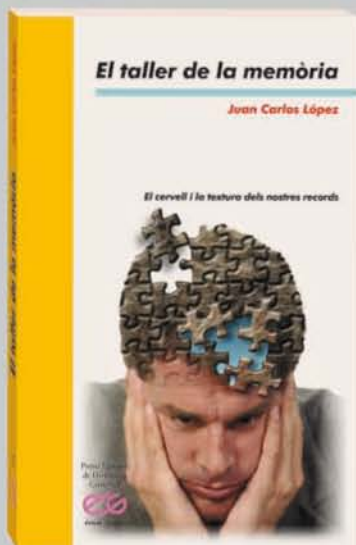
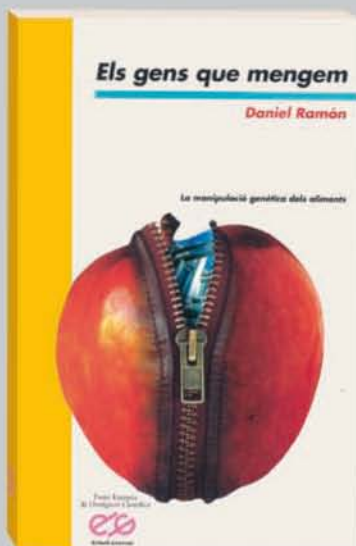
és molt gratificant. Gràcies a això puc dedicar-me a explorar àrees que m'interessen amb una tecnologia i uns mitjans que estan a disposició de molt pocs grups d'investigació. En altres paraules, si no estiguera en Genoscope, no podria realitzar molts dels projectes en què estic i he estat implicat.

Per a concloure, què opina sobre la patentabilitat dels gens? Han de concedir-se patents sobre seqüències de gens?

Pense que, donades les regulacions existents, les patents s'haurien de concedir si es compleixen els tres principis bàsics recollits en la normativa europea sobre la matèria: novetat, no obvietat i aplicació del nou descobriment o invent. Si s'apliquen aquests principis a les sol·licituds de patents sobre gens, podem comprovar que són molt poques les sol·licituds que els compleixen realment i, en aquests casos, crec que sí que mereixen el premi d'aconseguir la patent. L'obtenció d'una seqüència parcial o total d'un gen normalment no constitueix una novetat científica de relleu, i l'aplicació del coneixement que se'n deriva sol ser òbvia: qualsevol persona amb aqueixa mateixa informació podria arribar a les mateixes conclusions, per la qual cosa aquestes no passarien la garbella del segon principi. A més, en moltes ocasions no s'arriba a descriure detalladament l'aplicació que es pot donar a la seqüència acabada de determinar (hi ha hagut sol·licituds molt àmplies sobre totes les aplicacions potencials possibles de les seqüències determinades en l'anàlisi dels gens expressats en, per exemple, el cervell, si bé van ser rebutjades en el seu moment). 

# col·lecció de divulgació científica

sense  
fronteres







## LA SALUD EN SUS **manos**

- La *solución* al **INSOMNIO**
- **COMER BIEN** fuera de *casa*
- *Cirugía* OCULAR **LÁSER**
- **MIOMA**: el TUMOR más *frecuente* en la MUJER

YA EN KIOSCOS: **MEDICINA Y CIENCIA**

## Ja a la venda

Un dossier central dedicat a la literatura de la Guerra Civil de Pere Calders, Mercè Rodoreda i Joan Sales, i la poesia feta en temps de guerra. A més, les opinions de Gershon Baskin sobre el conflicte entre Israel i Palestina, i de Francesc Torres sobre les conseqüències de l'atemptat a les torres bessones. Eduard Riu-Barrera rememora la destrossa als panteons reials de Poblet al segle XIX, i Xavier Tornafoch analitza perquè no va arrelar el republicanisme a Vic a principis del segle XX.

L'Avenç - Consell de Cent, 278, 1r 2a - 08007 Barcelona - 93 488 34 82  
 avenc@retemail.es - <http://www.lavenc.com>

25  
anys

