

LA SEQÜENCIACIÓ DE GENOMES COM A ACTIVITAT EMPRESARIAL

La Universitat de València i la Boehringer-Mannheim S.A. col·laboren en la creació d'un servei de seqüenciació d'ADN per encàrrec

OPTIMACIÓ D'UN SEMIAUTOMÀTIC DE SEQÜENCIACIÓ D'ADN BASAT EN L'ÚS DE DIGOXIGENINA

Convocatòria: el projecte es desenvolupa al si la Convocatòria de Projectes de R+D Precompetitius del Pla Tecnològic de l'IMPIVA, corresponent a l'exercici de 1994 (Decret 29/1994, del 8 de febrer)

Contracte per a la cooperació en el projecte del Pla Tecnològic de la Comunitat Valenciana:

Objecte del contracte: Optimació d'un Semiautomàtic de Seqüenciació d'ADN basat en l'ús de Digoxigenina.

Responsable: MANUEL PEREZ-ALONSO. Professor Titular del Departament de Genètica. Universitat de València.

Entitat contractant: BOEHRINGER MANNHEIM S.A.

Cost Total del projecte: 14.900.000 ptes

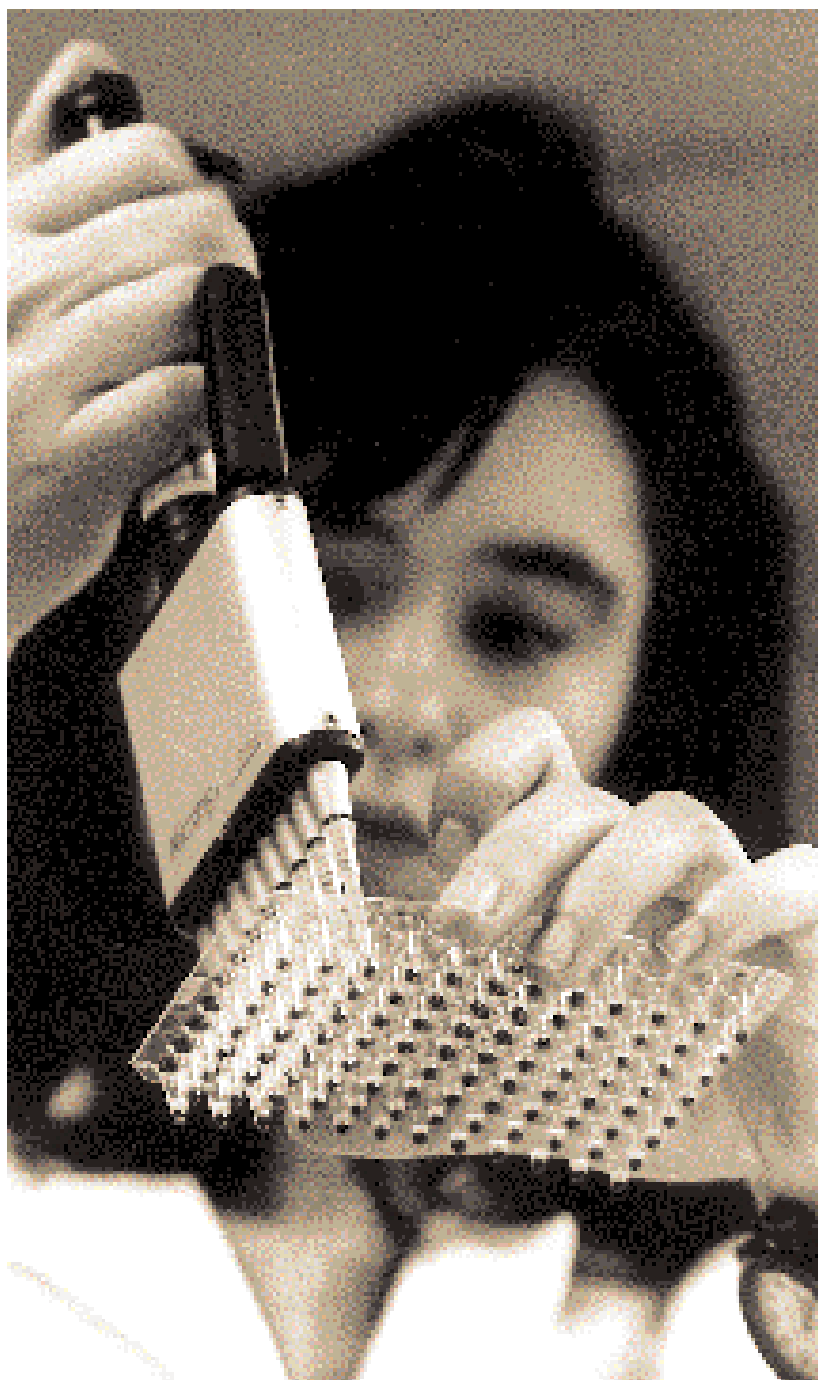
Finançament IMPIVA: 11.900.000 ptes

Finançament empresa: 3.000.000 ptes

Encara que en els darrers anys la investigació al voltant del genoma humà ha gaudit d'una gran difusió, molts dels treballs realitzats en el camp dels estudis sobre el genoma s'han centrat en organismes model. És el cas del laboratori de R+D del Departament de Genètica de la Universitat de València, que ha portat a cap un projecte internacional d'investigació centrat en l'anàlisi del genoma de *Saccharomyces cerevisiae*, un organisme unicel·lular que presenta nombrosos avantatges per a la seua utilització com a model d'estudi dels genomes. Moltes de les dades obtingudes mitjançant l'estudi dels organismes model són extrapolables a altres genomes.

L'objectiu global d'aquest projecte va consistir a comprendre —a nivell molecular— la fisiologia, la bioquímica i, en definitiva, el funcionament de dit organisme a partir de la seqüència del seu genoma. Tanmateix, la necessitat de millorar mètodes d'anàlisi i reduir els costos portà el laboratori a plantejar un nou projecte, ara de desenvolupament tecnològic, per a la consecució de millores en els mètodes de seqüenciació d'ADN que permeten una seqüenciació més ràpida i barata.

El treball consistia a desenvolupar i optimitar un protocol unificat per a la seqüenciació basada en l'ús de nucleòtids marcats amb digoxigenina en combina-



ció amb el sistema GATC-1500. Amb això es pretenia reduir la despesa associada a la seqüenciació de cada nucleòtid, mitjançant la posada al punt de les modificacions necessàries en els protocols. Aquest estudi s'ha ampliat posteriorment a mètodes de seqüenciació totalment automatitzats.

■ EMPRESA-UNIVERSITAT

El caràcter innovador d'aquest projecte no rau únicament en la consecució del procediment d'anàlisi, sinó també en la forma de desenvolupar la col·laboració entre l'empresa i la Universitat.

La idea fou plantejada per la Universitat a la Boehringer-Mannheim S.A. L'acceptació de la proposta donà lloc a la creació d'un laboratori mixt entre ambdues entitats, des d'on s'analitzaren i desenvoluparen, de forma contínua, les modificacions i les millores als equips i als processos. D'aquesta manera, el laboratori va poder optimitzar els mètodes i processos que permeten la seqüenciació automàtica d'ADN. I l'empresa ha aconseguit la tecnologia que permet desenvolupar un producte rendible que pot oferir com a servei de seqüenciació per encàrrec. L'anomenat Servei de Seqüenciació d'ADN és singular a nivell europeu i, en breu, quedarà obert al mercat per a la comercialització d'àmbit estatal d'aquest nou producte. Es tracta de la primera experiència a Espanya en aquesta mena de serveis tan demanats per nombrosos sectors. Gràcies al seu caràcter innovador l'IMPIVA ha participat en el finançament del projecte, des de la seua concepció, en el marc del programa del Pla Tecnològic. Aquest suport ha estat decisiu per a l'inici dels treballs, atès que la rendibilitat d'aquest no és immediata i a més requereix inversions importants.

■ LA INVESTIGACIÓ

El projecte de col·laboració es va iniciar en dues línies d'actuació:

1.- la combinació de dues tecnologies, com són la seqüenciació amb digoxigenina i la resolució electroforètica dels fragments d'ADN mitjançant el sistema GATC/1500.

2.- l'optimització dels protocols de seqüenciació i la seua adequació als diversos tipus de mostres d'ADN.

Potser una part important que cal destacar en el projecte ha estat l'èxit obtingut en les anàlisis realitzades a productes amplificats per PCR. A pesar que aquests presenten una major dificultat tècnica per a la seua seqüenciació —per la qual cosa se sol requerir una sèrie d'ajustaments per a cada cas concret— la

majoria de les mostres rebudes per a la seua anàlisi solen ser productes de PCR. Per això aquest era un dels punts de major interès en el projecte, amb la finalitat d'obtenir la màxima aplicabilitat.

Un altre aspecte important és que, en l'actualitat, els mètodes de seqüenciació utilitzats en molts laboratoris es basen en l'ús d'isòtops radioactius, principalment ³⁵S. Aquest mètode és impracticable per a les empreses, atès el seu elevat cost econòmic i mediambiental. Tanmateix, la tecnologia desenvolupada no necessita l'ús d'isòtops radioactius, que són clarament perillosos a nivell mediambiental, com hem assenyalat, i a nivell humà, amb vista als analistes encarregats d'aquests treballs. Aquest projecte ha aconseguit, sobretot, la rendibilitat del producte final, obtingut, per a la seua futura comercialització, mitjançant tècniques respectuoses amb el medi ambient.

L'empresa Boehringer-Mannheim Biochemicals S.A. fou fundada el 1993 i es dedica a la investigació, fabricació, comercialització i distribució de productes químics, farmacèutics, de cosmètica, veterinària, etc., i dels seus complements, com són reactius químics, biològics i mèdics. El laboratori de València pertany a la divisió de Biochemicals, que s'enquadra en les línies de diagnòstic.

Si bé aquesta ha estat la primera col·laboració entre totes dues entitats, actualment es continua treballant en conjunt en l'automatització de tots els processos relacionats amb la seqüenciació d'ADN. A més, l'empresa ha contractat per a la seua plantilla tres becaris d'investigació de la UVEG, els quals participaren en el projecte. L'experiència de Boehringer-Mannheim S.A. en el desenvolupament de sistemes no radioactius per al marcatge i la detecció d'àcids nucleics, del desenvolupament dels quals són pioners, ha constituït un suport decisiu per al projecte.

La seqüenciació del genoma de *Saccharomyces cerevisiae* ha estat completada recentment. Això ha constituït una fita en la història de la biologia, ja que es tracta del primer organisme eucariòtic el contingut genètic del qual es coneix amb exactitud. El repte consisteix ara a determinar la seqüència d'altres organismes amb genomes de major volum i de major complexitat biològica. La comissió europea ha escollit *Arabidopsis* com a model per a l'estudi del genoma en els pròxims anys, i ha seleccionat les empreses europees més competitives dins el camp de la seqüenciació d'ADN. Gràcies a aquesta col·laboració simbiòtica entre la Universitat de València i la Boehringer-Mannheim S.A., aquesta empresa està integrada avui en aquest nou projecte genoma.

NURIA LLORET

SUBSCRIPCIONS

Ara pots subscriure't a *Mètode*,
omplint i enviant-nos aquesta butlleta
(o bé una fotocòpia) a la redacció de la revista.

Preu de subscripció anual: **1.500 ptes**

REDACCIÓ *Mètode*:

Avgda. Blasco Ibáñez, 13. València.

Tels.: 386 46 88 - 386 46 85

Publicitat: PB&A

Avgda. del Port, 81, pta. 2

46021 València

Tel./Fax: 393 44 65



BUTLLETA DE SUBSCRIPCIÓ

EM SUBSCRIC A LA REVISTA MÈTODE A PARTIR DEL NÚMERO

Nom i cognoms.....

Domicili.....

Codi Postal Població Telèfon

DOMICILIACIO BANCARIA:

Banc/Caixa Agència

Domicili.....

Codi Postal Població

Núm. de llibreta/compte:.....

Nom, cognoms i adreça del titular del compte.....

Els pregue que, fins a nova ordre, abonen els rebuts anual que presentarà la revista MÈTODE
per l'import de la subscripció anual.

..... a de de 199

SIGNAT



