

DESCOBRIR ELS GENS, CERCAR LES MALALTIES: EL PONT ENTRE LA BIOLOGIA I LA MEDICINA

XAVIER ESTIVILL

Servei de Genètica, Hospital Clínic, i Departament de Genètica Molecular, IRO,
Barcelona

CONEIXEMENT MÈDIC I ESPECTRE DE LA GENÈTICA

No hi ha cap dubte que l'aportació al coneixement mèdic que han proporcionat els avenços en el camp de la genètica i la biologia molecular durant els darrers 25 anys, és comparable a la contribució que en el seu dia realitzaren l'anatomia, la fisiologia i la patologia. A més de l'aportació realitzada per aquestes noves disciplines, en els darrers cinc anys s'ha iniciat un nou gran repte científic: desvetllar la totalitat de la informació dels tres mil milions de nucleòtids del genoma de l'espècie humana. És de preveure que el Projecte Genoma Humà aportarà a la medicina i a la biologia uns coneixements que marcaran tota la recerca científica que es farà d'ara endavant, alhora que imprimirà a la pràctica de la medicina unes dimensions molt diferents a les actuals. El nivell de coneixement mèdic i biològic que s'assolirà a partir del Projecte Genoma suposarà un nou concepte de Ciències de la Salut, amb professionals de diferents camps treballant en col·laboració per entendre millor les causes de les malalties. Tot fa pensar que és ara, a finals del present mil·lenni, quan entrem a l'edat d'or de la genètica, i que ens esperen uns anys en els quals l'aportació d'aquest camp a l'avenç de la ciència mèdica serà decisiva i revolucionarà el coneixement diagnòstic i el tractament de les malalties.

Sovint, des de cercles acadèmics i sanitaris no avesats al coneixement científic, s'infravalora el paper que té la genètica en les malalties humana. Si bé les alteracions cromosòmiques i les malalties degudes a alteracions en un sol gen afecten una petita part de la població (5 i 10 de cada 1000 naixements, respectivament), es considera que una bona part de la població (el 60%) desenvoluparà en el decurs de la seva vida una malaltia de tipus multifactorial o poligènic. Aquestes malalties es coneixen també com a malalties complexes i inclouen la diabetis, la hipertensió, les malalties coronàries, l'asma, les malalties psiquiàtriques, i la tromboembòlica, entre d'altres. La identificació

dels factors genètics que participen en el desenvolupament d'aquestes malalties és un dels principals reptes de la genètica i la medicina.

CLONATGE FUNCIONAL, CLONATGE POSICIONAL I CANDIDATS POSICIONALS

Entre les observacions inicials de Mendel el segle passat i el coneixement detallat d'un considerable nombre de gens i la seva base molecular, s'ha produït un progrés exponencial en l'estudi dels mecanismes moleculars íntims del nostre funcionament. Sabem que els cromosomes són portadors de la informació genètica i que els gens estan situats de forma lineal en els cromosomes, i podem establir la distància i posició dels gens. Per tal d'estudiar l'herència en l'espècie humana ha estat necessari desenvolupar mètodes d'anàlisi diferents als emprats en els animals d'experimentació. El mètode d'anàlisi de probabilitat de lligament entre *loci*, conegut com *lod* (*log odds*), s'ha adaptat a programes d'ordinador amb gran capacitat d'anàlisi. La informació proporcionada pels estudis de lligament genètic a la medicina s'ha materialitzat en els constants avenços en el descobriment de gens de malalties. Més de 500 gens responsables de malalties humanes han estat localitzats durant els darrers 10 anys mitjançant aquest tipus d'estudis.

Els avenços en la metodologia d'anàlisi del material genètic han marcat el ritme dels descobriments científics en medicina i de les aplicacions al diagnòstic mèdic. L'anàlisi cromosòmica mitjançant la hibridació *in situ*, el descobriment dels enzims de restricció, el desenvolupament del mètode d'hibridació de Southern, la construcció de genoteques específiques de cada cromosoma humà, genoteques de DNA complementari (cDNA) de diferents teixits a partir de RNA missatger (mRNA), el desenvolupament de mètodes per a l'anàlisi de la seqüència de bases del DNA, el descobriment de la utilitat dels fragments de restricció de longitud polimòrfica (RFLPs) i dels microsatèl·lits en l'estudi del genoma humà, i el desenvolupament de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR), han permès el diagnòstic i la prevenció d'un considerable nombre de malalties i han facilitat el coneixement sobre les bases moleculars de les mateixes.

La complexitat de l'anàlisi del genoma humà queda reflectida en l'enorme informació que conté. El material genètic d'una cèl·lula haploide humana té tres mil milions de parells de bases (pb) que estan organitzats en els 23 cromosomes. Les cèl·lules normals són diploides i tenen 46 cromosomes. Canvis en l'estructura d'un sol punt dels 6 mil milions de bases o nucleòtids que formen part de les cèl·lules diploides del nostre organisme seran responsables de malalties. L'estudi del genoma humà ha de conduir a la localització de tots els gens de cada cromosoma. El paper del Projecte Genoma Humà en la investigació mèdica queda reflectit en la gran varietat de gens que ja s'ha localitzat. Malgrat aquest avenç, el nombre de gens que han estat mapejats és encara de menys de 4000, xifra que representa el 5-10% del total

de gens humans, que podem estimar en uns 50 000 a 100 000 gens. De tota manera, l'avenç realitzat durant els darrers cinc anys ha estat considerable, passant de 1772 gens localitzats el 1990 a quasi 4000 a finals de 1995.

De forma clàssica, els gens implicats en malalties humanes poden aïllar-se a partir del coneixement de la funció que està alterada en la malaltia que s'estudia. Així s'han detectat els gens implicats en les hemoglobinopaties, les alteracions de la coagulació, el càncer, etc. Aquest tipus d'identificació de gens es coneix com a clonatge funcional i necessita d'informació sobre la funció que està alterada en la malaltia genètica que s'estudia. Aquest no és el cas de la majoria de malalties hereditàries, en què els coneixements sobre l'alteració bioquímica específica són inexistents. D'aquesta manera, durant els darrers anys s'ha desenvolupat el que es coneix com a clonatge posicional (Fig. 1), el qual consisteix a localitzar una malaltia en el mapa del genoma (en un cromosoma determinat) en funció d'estudis de lligament genètic, emprant famílies afectes o alteracions cromosòmiques específiques que indiquen la localització del gen alterat en la malaltia que s'analitza. En aquest cas no necessitem cap coneixement sobre la funció del gen que volem aïllar. Un cop localitzat el gen en una regió cromosòmica determinada es tracta d'apropar-se al gen buscat, aïllar-lo, analitzar les alteracions (mutacions) que pugui contenir i deduir la funció que realitza la proteïna per a la qual la seqüència de DNA porta informació (Fig. 2).

Els principals gens implicats en malalties hereditàries s'han aïllat mitjançant clonatge posicional (Taula 1). Per tots aquests gens la informació funcional que es tenia era molt limitada i hauria estat del tot difícil la seva identificació per mètodes funcionals. El clonatge posicional es va iniciar amb la identificació del

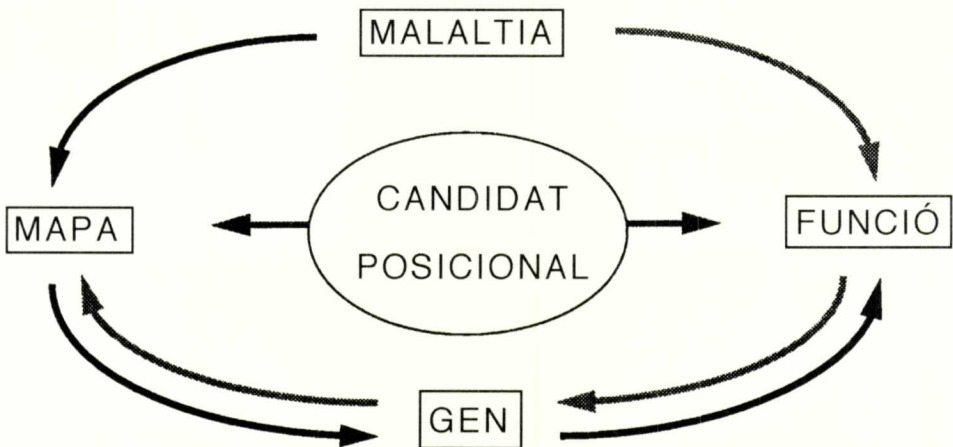


FIG. 1. Principals mètodes per a la identificació de gens. Clonatge posicional, clonatge funcional i candidats posicionals.

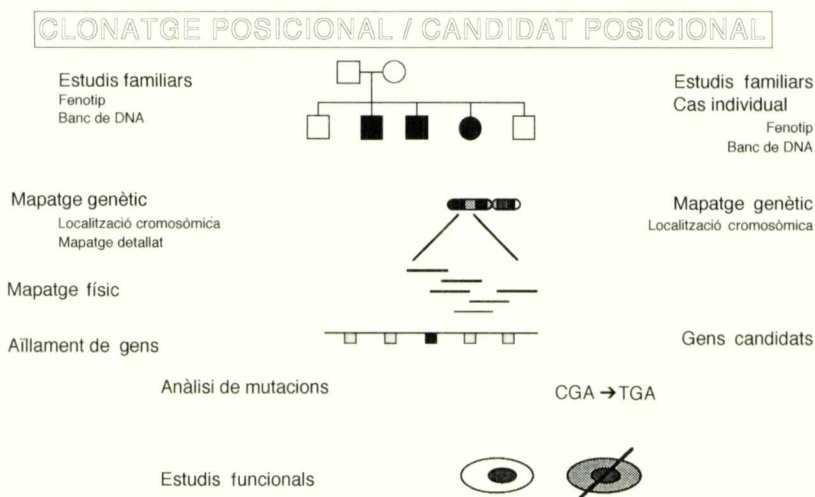


FIG. 2. Estratègies de clonatge posicional i candidat posicional en la identificació de gens.

gen de la distròfia muscular de Duchenne l'any 1986 i ha donat considerables fruits des de llavors amb la localització de més de 500 gens i la identificació de més de 75 gens responsables de malalties hereditàries. El clonatge posicional dels gens de les malalties genètiques més freqüents, como la fibrosi quística, la corea de Huntington, la neurofibromatosi tipus 1 i 2, la poliquistosi renal de l'adult o la distròfia miotònica, ha tingut importantíssimes implicacions diagnòstiques i ha obert la porta a una recerca específica sobre les bases moleculars d'aquestes malalties, impensable abans de la identificació d'aquests gens.

L'avenç experimentat en el coneixement del mapa del genoma humà està permetent una nova forma d'identificació dels gens implicats en les malalties. Aquesta nova forma es coneix com l'anàlisi de candidats posicionals. Es basa en el fet que un cop s'ha localitzat un fenotip determinat en el mapa genètic, el coneixement dels gens ja identificats en aquesta localització cromosòmica permet estudiar els gens candidats de forma directa, sense haver d'aïllar-los per clonatge posicional (Fig. 2). El nombre de gens implicats en malalties detectats d'aquesta forma va creixent considerablement i aquest tipus d'estratègia serà la dominant, a mesura que avanci el coneixement del genoma humà (Taula 2).

PROJECTE GENOMA HUMÀ: UN REPTA PEL 2005

A finals de 1990 es va iniciar als Estats Units un projecte científic que canviarà totalment el futur de la medicina i la biologia: obtenir la totalitat de la seqüència de tres mil milions de nucleòtids del DNA humà, un objectiu situat

TAULA 1. Gens de malalties hereditàries identificats per clonatge posicional

Any	Malaltia
1986	Malaltia granulomatosa crònica, distròfia muscular de Duchenne, retinoblastoma
1989	Fibrosi quística
1990	Neurofibromatosi tipus 1, factor determinant de testicles, coroïderèmia, tumor de Wilms
1991	Síndrome de X fràgil, poliposi de còlon familiar, síndrome de Kallmann, anirídia
1992	Distròfia miotònica, síndrome de Lowe, síndrome de Norrie
1993	Malaltia de Menkes, agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X, dèficit de glicerolcínasa, adrenoleucodistròfia, neurofibromatosi tipus 2, malaltia de Huntington, malaltia de von Hippel-Lindau, lisencefàlia, malaltia de Wilson, atàxia espinocerebelar 1, esclerosi tuberosa
1994	Síndrome de McLeod, poliquistosi renal de l'adult 1, atròfia detatorubro palidoluysiana, síndrome del cromosoma X fràgil E, acondroplàsia, síndrome de Wiskott Aldrich, càncer de mama 1, displàsia diastròfica, síndrome de Aarskog-Scott, hipoplàsia adrenal congènita, distròfia de Emery-Dreifuss, malaltia de Machado-Joseph
1995	Atròfia muscular espinal, condrodisplàsia punctata, albinisme ocular, càncer de mama 2, atàxia telangièctasi, malaltia d'Alzheimer (presenelina 1 i 2), hipofosfatèmia lligada al cromosoma X, exòstosis múltiples
1996	Síndrome de QT llarg, síndrome de Treacher Collins

per l'any 2005. La situació actual en aquest projecte és d'un notable progrés en molts dels seus aspectes: el mapa genètic, el mapa físic, l'estudi d'altres genomes, el desenvolupament informàtic, i els aspectes ètics, socials i legals de l'avenç científic i mèdic derivats del projecte. El Projecte Genoma Humà no s'ha limitat als Estats Units. De mica en mica, altres països han establert els seus programes de recerca en el genoma humà. Aquests països inclouen Alemanya, Brasil, Canadà, Dinamarca, França, Holanda, Israel, Itàlia, Japó, Mèxic, Regne Unit, Rússia, Suècia, la Unió Europea i Xina. Ni Espanya ni Catalunya tenen Programa Genoma Humà i no hi ha cap suport específic per al mateix. A més de les iniciatives estatals, en aquest projecte hi ha un considerable nombre d'empreses privades que hi estan realitzant recerca, especialment als Estats Units. L'interès comercial que ha despertat la informació científica que proporcionarà conèixer la totalitat de la seqüència del genoma humà és del tot comprensible, especialment si considerem que el coneixement que tenim sobre les causes de les malalties és encara molt limitat, que no disposem de mitjans diagnòstics adequats per a la majoria de patologies i que el tractament mèdic és encara fonamentalment simptomàtic.

TAULA 2. Alguns gens de malalties hereditàries identificats per candidats posicionals

Malaltia d'Alzheimer	Precursor de proteïna β -amiloide, apolipoproteïna E
Esclerosi lateral amiotròfica	Superòxid dismutasa
Charcot-Marie-Tooth	Proteïna mielínica perifèrica 22, proteïna mielínica 0, connexina
Cardiopatia hipertròfica	Cadena pesada de β -miosina cardíaca, tropomiosina, troponina T cardíaca
Síndrome de Williams	Elastina
Estenosi aòrtica supraavalvular hipertròfica	Elastina
Retinosi pigmentària	Periferina, rodopsina
Síndrome de Waardenburg	Homeobox PAX3
Síndrome de Marfan	Fibrilina
Malaltia de Hirschsprung	Receptor de tirosincinasa (RET)
Neoplàsia endocrina múltiple 2A	Receptor de tirosincinasa (RET)
Síndrome de Crouzon	Receptor de factor de creixement de fibroblasts 1
Síndrome de Pfeiffer	Receptor de factor de creixement de fibroblasts 2
Síndrome de Jackson-Weiss	Receptor de factor de creixement de fibroblasts 2
Displàsia tanatofòrica	Receptor de factor de creixement de fibroblasts 3
Hipotèrmia maligna	Receptor rianodina
Síndrome del QT llarg	SCN5A (canal de sodi), HERG (canal de potassi),
Distròfia muscular de cintures	Adhalín, calpaïna 3, β -sacoglicà
Telangièctas hemorràgica hereditària tipus 1	Endoglina
Càncer de còlon no polipoide	hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2
Melanoma familiar	p16
Epilèpsia nocturna del lòbul frontal autosòmica dominant	Receptor nicotínic neuronal acetilcolina $\alpha 4$
Distròfia muscular congènita	Cadena $\alpha 2$ de laminina 2
Dèficit de biotinidasa	Biotinidasa
Hemosiderosi sistèmica	Ceruloplasmina
Paconíquia congènita	Queratina 16, queratina 17
Ictiosi lamel·lar	Transglutaminasa 1
Diabetis insulínodependent	Insulina, complex major histocompatibilitat
Diabetis no insulínodependent	Receptor glucagó

MAPA GENÈTIC

Els mapes genètics constitueixen una de les principals eines per localitzar i identificar els gens implicats en malalties mitjançant clonatge posicional. El poder d'un mapa genètic millora amb la qualitat i densitat dels marcadors. La qualitat dels marcadors ha millorat de forma considerable amb el desen-

volupament dels microsatèl·lits, dependents de seqüències repetitives de pocs nucleòtids del tipus CA/GT, AAAT/TTTA, etc. L'elevat grau de variabilitat dels *loci* que contenen aquestes seqüències, amb heterozigositats superiors al 70%, fa d'aquests marcadors les eines ideals per a la construcció dels mapes genètics. El mapa genètic de l'espècie humana s'ha construït principalment estudiant aquests marcadors en un total de 40 famílies amb molts membres. Encara que es podria aconseguir un mapa d'una densitat major, amb un marcador cada centiMorgan (cM), la totalitat de 5000 a 6000 marcadors actual és suficient per a projectes de clonatge posicional, per a l'anàlisi de malalties genètiques complexes i per a la construcció del mapa físic del genoma. Dins el Projecte Genoma Humà el mapa genètic ha estat una de les principals prioritats, la qual va aconseguir-se el 1994 amb la construcció de mapes genètics cobrint la totalitat del genoma (4000 cM), amb més de 5000 marcadors. Aquests mapes genètics han millorat amb escreix l'objectiu plantejat a l'inici del projecte, que era el d'obtenir un mapa genètic amb marcadors espaiats cada 2-5 cM. Els mapes genètics actuals tenen una densitat mitjana de marcadors de 0,7 cM, encara que per als marcadors considerats comuns en aquests mapes la densitat és de 4 cM. A més del progrés en el mapa genètic humà s'ha de destacar el mapa genètic produït en el ratolí amb més de 6000 marcadors.

MAPA FÍSIC

El mapa físic del genoma humà constitueix la base sobre la qual aïllar i caracteritzar els gens mitjançant el clonatge posicional. Per altra banda, el mapa físic té la informació i el material necessaris per a la seqüenciació del DNA. Un dels principals objectius del Projecte Genoma Humà és aconseguir un mapa físic amb un marcador de referència (STS) cada 100 kb. Per tal de tenir un marcador cada 100 kb es necessiten uns 30.000 STSs. La construcció d'aquest mapa s'està realitzant emprant STS, YACs, híbrids de radiació, hibridació *in situ* (FISH) i informació sobre el mapa genètic. Aquesta informació porta al mapa que integra la totalitat de la informació disponible d'un cromosoma determinat o del genoma, incloent-hi seqüències codificadores, microsatèl·lits i mapes de clons contigus (contigs). En els darrers anys s'han fet avenços considerables. Primer es van aconseguir els mapes dels cromosomes 21 i Y amb YACs cobrint la totalitat d'aquests dos cromosomes humans. Després han estat mapes de STSs i de YACs dels cromosomes 3, 11, 12 i 22. Darrerament s'ha aconseguit tenir la totalitat del genoma en contigs de YACs i STSs. El pas següent és transformar els mapes de YACs en mapes de cosmidis o BACs, cosa que s'ha pogut realitzar pels cromosomes 16 i 19. Tots els mapes obtinguts tenen una informació que és encara preliminar, en el sentit que hi ha errors que s'aniran polint a mesura que es vagi estudiant en detall cada regió cromosòmica. Això ha quedat palès en el mapa inicial de YACs del cromosoma 21 i el que s'està elaborant recentment amb l'anàlisi detallada de tots els YACs d'aquest cromosoma.

Des del punt de vista del mapa físic ja s'ha aconseguit un mapa total del genoma integrant la informació del mapa genètic, el mapa d'híbrids de radiació i el mapa de YACs, amb un marcador STS cada 100 a 500 kb. Es calcula que l'objectiu del Projecte Genoma Humà d'un marcador cada 100 kb s'aconseguirà a mitjans de 1997, el que serà el pas previ per transformar aquest mapa en un contig de cosmidis i BACs per a la seqüenciació total del genoma.

SEQÜENCIACIÓ DEL GENOMA

L'objectiu final del Projecte Genoma Humà és aconseguir la seqüència completa del genoma l'any 2005. Hi ha diversos genomes per als quals ja s'ha obtingut la totalitat de la seqüència. Aquest és el cas del citomegalovirus (250 kb), l'*Haemophilus influenzae* (1,8 Mb) i el *Mycoplasma genitalium* (580 kb). S'està també realitzant un gran esforç en la seqüenciació d'altres organismes, com és el cas de *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli* i el ratolí (*Mus musculus*). En diversos d'aquests organismes s'han produït avenços importants pel que fa a la seva seqüència i a la identificació de gens. *S. cerevisiae* està quasi acabat, i *C. elegans* ho estarà abans de finals de 1998. L'estudi d'aquests organismes constitueix un molt bon model per a l'anàlisi de molts dels gens de l'espècie humana i la seva seqüenciació ha aportat una enorme experiència que serà de gran valor a l'hora de fer la seqüenciació total del genoma humà.

Durant els darrers anys ja s'han iniciat algunes experiències en seqüenciació humana i alguns laboratoris han generat més de 1 Mb de seqüència. Un dels aspectes més importants és el tecnològic i el del cost de la seqüenciació. Malgrat que ja s'estan iniciant programes pilot de seqüenciació de regions determinades del genoma (cromosoma 21, part del cromosoma X, regió HLA, etc.) durant els propers dos anys s'ha d'aconseguir millorar la tecnologia de forma suficient com per reduir el cost del projecte i incrementar-ne la rapidesa dels resultats. Sembla clar que la seqüenciació del genoma es realitzarà a grans centres, dels quals Europa ja en té un (Cambridge), amb altres dos centres en preparació (Alemanya i França). El Japó i els Estats Units són els països que estan realitzant la inversió més gran en la seqüenciació del DNA.

MAPA DE MALALTIES

Una malaltia pot ser considerada com un marcador del gen responsable de la mateixa i pot emprar-se en estudis de lligament genètic, com qualsevol altre marcador. Els estudis de lligament genètic han permès localitzar els gens de la corea de Huntington, la poliquistosi renal de l'adult, la fibrosi quística, la poliposi colònica familiar, el melanoma familiar, les atàxies hereditàries, les neurofibromatosis, i fins a més de 500 malalties genètiques diferents. D'aquestes malalties, en les quals el gen ha estat localitzat mitjançant estudis de lligament

genètic o mitjançant l'anàlisi d'alteracions cromosòmiques, en més de 75 casos els gens responsables ja han estat aïllats i caracteritzats.

El nombre de defectes genètics que es coneix a l'espècie humana ha incrementat de forma considerable durant els darrers 10 anys. Hem passat de conèixer menys de 3000 defectes genètics el 1985 a més de 6000 l'any 1995. L'observació clínica, el desenvolupament mèdic i sanitari, i una millor observació del vessant genètic de les malalties han estat els principals artífexs del creixement en el nombre de malalties genètiques conegudes.

En els casos amb suficients pacients identificats o d'alteracions citogenètiques s'ha pogut localitzar les malalties a cromosomes determinats, el primer pas per a la identificació dels gens mitjançant clonatge posicional o candidats posicionals. El nombre de gens implicats en malalties que ha estat localitzats en el mapa de malalties creix molt ràpidament a mesura que el mapa de gens és més dens.

MAPA DE GENS

Un dels principals objectius del Projecte Genoma és obtenir un mapa de tots i cadascun dels gens i elements funcionals del nostre material genètic. Si calculem que hi ha uns 50 000 a 100 000 gens al nostre genoma, el coneixement actual està limitat a menys de 10 000 (informació no completa) i només uns 4000 han estat situats al mapa genètic. El Projecte Genoma Humà ha despertat un especial interès per a la caracterització de les seqüències codificadores (cDNAs), que són les portadores de la informació genètica. Hi ha diversos laboratoris i empreses que s'han dedicat a l'anàlisi sistemàtica de fragments de cDNAs, els quals constitueixen, a més, punts de referència (*EST*, *expressed sequence tag*) en l'anàlisi global del genoma.

A finals d'octubre de 1995 ja s'havia identificat més de 270 000 *EST*, dels quals 180 000 s'han generat en una col·laboració entre la Universitat de Washington i Merck. Es calcula que aquests 270 000 *EST* es corresponen d'entre 20 000 i 50 000 gens diferents. En base a la redundància en la seqüenciació d'*EST*, es calcula que ja s'ha identificat la meitat dels gens del nostre material genètic. De tota manera, les seqüències obtingudes només són parcials i no existeix informació de les funcions que realitzen aquestes seqüències. Una de les tasques a realitzar amb totes aquestes seqüències *EST* és situar-les al mapa físic. Es calcula que a mitjans de 1996 estaran situats al mapa uns 20 000 *EST*, representant potser uns 10 000 gens diferents. L'objectiu final serà tenir la totalitat dels 50 000 gens o més situats de forma acurada en el nostre genoma. Aquestes seqüències parcials de cDNAs s'han de convertir en gens de forma completa, el que permetrà definir la informació que tenen i relacionar-la amb la funció de les proteïnes que aquests gens codifiquen. També s'està realitzant l'anàlisi d'*EST* en altres organismes, especialment en el ratolí. De fet, la Universitat de Washington està iniciant la identificació de més de 200 000

EST. La informació final que aquesta caracterització produirà serà d'enorme importància per a la medicina i la biologia.

LA INFORMÀTICA AL PROJECTE GENOMA

Durant els darrers anys s'han desenvolupat considerables sistemes informàtics per analitzar de forma automàtica les dades que es generen en el decurs del Projecte Genoma. S'ha creat noves bases de dades se n'han millorat d'altres que ja existien a l'inici del projecte. El desenvolupament del World Wide Web (WWW) ha facilitat enormement la comunicació entre els investigadors i l'accés directe a centenars de bases de dades relacionades amb diferents aspectes del Projecte Genoma.

D'aquesta manera, podem accedir amb gran facilitat a la informació sobre malalties, seqüències de DNA, proteïnes, polimorfismes, mapes de YACs, mapes genètics, *ESTs*, etc. WWW permet que els centres que estan desenvolupant la informació més recent sobre el genoma i que pot tenir aplicacions immediates en el camp de la medicina, la posin a l'abast de l'usuari de forma immediata. A l'actualitat la majoria de les bases de dades d'estudi del genoma (GDB, GSDB, SWISS-PROT, PROSITE, BLOCKS, PRODOM, MGD, TBASE, FlyBase, OMIM, i Medline Entrez) estan lligades entre elles i s'hi pot accedir a partir de les pàgines WWW dels principals centres de recerca en el Projecte Genoma.

ASPECTES ÈTICS DEL PROJECTE GENOMA

L'enorme informació i coneixement científic que proporciona el Projecte Genoma té aspectes ètics complexos, alhora que presenta importants implicacions individuals i socials. La majoria dels Projectes Genoma han incorporat una part del seu pressupost (el 5%) a analitzar els aspectes ètics, socials i educatius del projecte. Un dels principals temes que sorgeixen de l'increment en el coneixement del genoma és la necessitat de garantir la privacitat de les persones, i el dret a ser les úniques destinatàries de la informació genètica que es derivi de l'anàlisi del seu genoma amb finalitats mèdiques. Això és d'especial importància si tenim en compte que les companyies d'assegurances comencen a demanar dades sobre possibles mutacions de gens com els del càncer de mama, fibrosi quística, corea de Huntington, malaltia d'Alzheimer, etc. Un altre aspecte és que molts dels estudis genètics s'han de fer només per professionals que coneixin molt bé què és el que s'està estudiant i com es transmet la informació al pacient. Molts laboratoris d'anàlisi clíniques i de bioquímica, sense cap coneixement ni formació en genètica, estan iniciant estudis d'aquests tipus, directament en connexió amb els pacients o en contacte amb metges, la majoria dels quals tampoc tenen la formació genètica adequada a la nova situació.

GENOMA HUMÀ I EDUCACIÓ DELS PROFESSIONALS DE LA SALUT

La manca de tradició en el camp de la genètica de molts països fa que la majoria de professionals no estiguin preparats per entendre i aprofitar els coneixements que es deriven del Projecte Genoma. Per desgràcia, aquesta és una situació que costa molt de canviar, i encara més en aquells àmbits universitaris, com els dels països mediterranis, tan aferrats al passat i amb tanta reticència als nous canvis. Malauradament, el coneixement en genètica que tenen els professionals de la medicina actuals és ínfim. Aquesta situació també es dona en la formació de postgrau en el sistema de metges residents (MIR). Aquesta situació ha de canviar urgentment si la ciència mèdica vol estar a l'alçada de les circumstàncies i aprofitar de forma ràpida els descobriments que es van realitzant en el camp de la genètica, per tal d'aplicar-los al servei de les persones a les quals aquests van destinats.

FINANÇAMENT DEL PROJECTE GENOMA

Malgrat que el projecte va néixer als Estats Units i que aquell país està realitzant l'aportació econòmica més important al projecte (més de 24 000 milions de pessetes de finançament públic l'any 1995), la majoria dels països desenvolupats també estan realitzant grans inversions en aquest projecte. Alemanya ha iniciat un Projecte Genoma Humà (1995–2002) amb un finançament anual de més de 4000 milions de pessetes. Gran Bretanya té un finançament directe per aquest projecte de l'ordre dels 2000 milions de pessetes anuals. França inicia un projecte de seqüenciació amb 2000 milions de pessetes anuals. Val a dir que a tots aquests països hi ha un finançament privat considerable del Projecte Genoma. De la mateixa manera, la indústria farmacèutica i de biotecnologia està molt desenvolupada a tots aquests països i està realitzant una inversió paral·lela en temes relacionats amb el genoma. Altres països de menys potencial o més petits també han iniciat projectes relacionats amb el genoma humà, com és el cas d'Holanda, Bèlgica, Finlàndia, Itàlia o Portugal. Aquesta situació contrasta considerablement amb Espanya, on l'únic esment que es fa sobre el tema es refereix al finançament de projectes relacionats amb el diagnòstic de malalties genètiques, sense donar cap potenciació especial al Projecte Genoma. No hi ha dubte que, si no es corregeix aquesta situació, en el futur patirem de forma considerable aquesta mancança.

GENOMA HUMÀ: UN PARADIGMA PER A LA BIOMEDICINA

Conèixer l'estructura i seqüència del material genètic de l'espècie humana aportarà la informació sobre la funció dels nostres gens i de les proteïnes per a les quals tenen informació. La revolució biotecnològica que està permetent obtenir la totalitat de la informació genètica de les nostres cèl·lules obrirà la porta a noves formes d'entendre i estudiar les bases biològiques del nostre

funcionament. Les eines que ens proporcionarà el Projecte Genoma han de canviar totalment la medicina dels propers cent anys. Les innovacions que se'n deriven estan situades al camp del coneixement i del diagnòstic, però sobretot ho estaran a la terapèutica. A partir de la informació generada sabrem de forma específica les causes de l'esquizofrènia, l'epilèpsia, l'asma, la hipertensió, etc., i serem capaços de corregir de forma adequada l'alteració responsable, ja des del punt de vista farmacològic, ja des de la correcció dels defectes genètics específics responsables de les malalties. El futur no pot ser més prometedori per a la biologia i la medicina: podrem entendre les malalties i les podrem curar, amb coneixements específics sobre les seves causes i amb les eines adequades. El pont entre la biologia i la medicina es troba en aquest repte de futur.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, M. D. et al. (1995). Initial assessment of human gene diversity and expression patterns based upon 83 million nucleotides of cDNA sequence. *Nature* **373** (suppl.), 3–174.
- Cohen, D., Chumakov, I., Weissenbach, J. (1993). A first generation physical map of the human genome. *Nature* **366**, 698–701.
- Chumakov, I. et al. (1992). Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. *Nature* **359**, 380–386.
- Chumakov, I. M. et al. (1995). *Nature* **373** (suppl.), 175–298.
- Gyapay, G. et al. (1994). The 1993–1994 Génethon human genetic linkage map. *Nature Genet.* **7**, 246–339.
- Hudson, T. J. et al. (1995). An STS-bases map of the human genome. *Science* **270**, 1945–1954.
- McKusick, V. A. (1992). Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.