

# Tendències

Els reptes de la biomedicina

## El genoma, desxifrat

Presentació dels resultats del projecte Encode, que explica com funciona l'ADN

JOSEP CORBELLA  
Barcelona

**D**esprés de nou anys de treball, els líders del consorci científic internacional Encode van presentar ahir els esperats resultats que expliquen com funciona el genoma humà.

Les seves conclusions demostren que almenys el 80% del genoma és actiu en almenys algun tipus de cèl·lula de l'organisme. Aquest descobriment tira per terra la idea vigent fins ara que la major part del genoma està format per residus genètics sense utilitat, als quals s'anomenava despectivament ADN brossa.

Aquest ADN brossa, segons es demostra ara, té en realitat molt de valor, ja que regula com funcionen els gens. D'ell depèn que

### DESPRÉS DEL GENOMA

El projecte Encode va començar el 2003 com a continuació del projecte Genoma

### NO HI HA ADN BROSSA

Del 98% del genoma se'n deia ADN brossa; ara es veu que més del 80% té activitat

### APLICACIONS MÈDIQUES

Millora la comprensió de malalties com la diabetis, l'esclerosi múltiple i l'artritis

els gens adequats s'activen en el moment adequat en les cèl·lules adequades i que, per exemple, una cèl·lula del fetge funcioni com una cèl·lula del fetge i que una neurona funcioni com una neurona.

En aquest 80% llarg del genoma que ara surt a la llum s'han trobat alteracions genètiques relacionades amb un gran nombre de malalties. Si en el passat no se sabia com interpretar les alteracions en regions del genoma que es consideraven inactives, ara queda clar que poden produir avaries en el funcionament de les cèl·lules.

Entre les més de 400 malalties que els científics del consorci Encode ja han relacionat amb alteracions en aquestes regions del genoma, destaquen malalties l'origen de les quals era un enigma, com la diabetis tipus 1, l'esclerosi múltiple, l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn o alguns casos

de càncer de mama. També trets hereditaris com l'alçada d'una persona o l'edat en què surt la primera dent estan regulats per aquestes regions del genoma on no hi ha gens -o, almenys, gens en el sentit clàssic-.

"Hem de redefinir el que és un gen, que és un dels conceptes més fonamentals de la biologia", destaca Roderic Guigó, bioinformàtic del Centre de Regulació Genòmica (CRG) i de la Universitat Pompeu Fabra (UPF) i un

dels 24 investigadors principals del projecte.

Segons la visió clàssica, l'ADN està organitzat de manera lineal com un fil i els gens són fragments d'aquest fil que contenen les instruccions per produir una proteïna (vegeu el gràfic). Però en la realitat l'ADN està enrotllat com un cabdell al nucli de les cèl·lules.

Segons la visió que emergeix del projecte Encode, regions d'ADN que estarien allunyades si el cabdell es desenrotllés es tro-

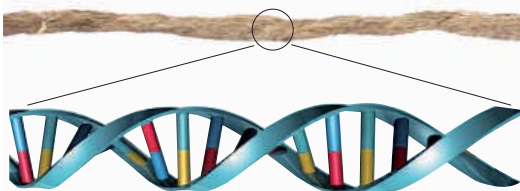
ben tan a prop que interactuen entre elles. Encode, així doncs, canvia la visió unidimensional del fil per la visió tridimensional del cabdell, més complexa i més ajustada a la realitat.

El projecte Encode va començar l'any 2003 després que el projecte Genoma arribés a les desconcertants conclusions que l'ADN humà només conté uns 20.000 gens i que aquests gens només representen el 2% de tot el genoma. Encara que els resultats del projecte Genoma Humà

### El projecte Encode canvia la visió del genoma

#### LA VISIÓ CLÀSSICA LINEAL

La informació del genoma està inscrita en la molècula d'ADN, que s'interpreta com una estructura lineal



Els gens es veuen com a seqüències d'ADN amb què es creen molècules d'ARN

A partir de les molècules d'ARN es creen les proteïnes que formen els éssers vius

Hi ha uns **20.000 gens** en el genoma humà

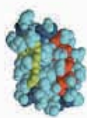
Només representen el **2% de tot el genoma**

El **98% restant** es considerava ADN brossa



#### ARN

Molècula similar a l'ADN que surt del nucli de la cèl·lula i regula la producció de proteïnes



**PROTEÏNA**  
Molècula construïda a partir d'instruccions genètiques

#### PROJECTE ENCODE

##### LA NOVA VISIÓ TRIDIMENSIONAL

La molècula d'ADN es dobla sobre si mateixa en una complexa estructura tridimensional

Fragments d'ADN que semblaven allunyats en la visió lineal del genoma són en realitat a prop per la manera en què es dobla l'ADN. Així interactuen entre ells

El projecte Encode ha descobert que, a més dels 20.000 gens, l'ADN té almenys **4 milions de seqüències amb activitat biològica**

En total, **més del 80% del genoma té activitat**. Per tant, no és ADN brossa



Els fragments que s'ajunten en doblar-se l'ADN poden col·laborar per formar molècules d'ARN



La manera en què es dobla l'ADN regula quins gens estan actius i quins no a les diferents cèl·lules que formen un organisme

FONT: Elaboració pròpia

LA VANGUARDIA



## El CRG ha liderat l'anàlisi informàtica de les dades genètiques

■ Quan els Instituts Nacionals de la Salut (NIH) dels Estats Units van llançar el projecte Encode el 2003 per comprendre com funciona el genoma humà, Roderic Guigó (a la foto) va presentar la seva candidatura per participar en l'anàlisi informàtica de les dades. Els NIH, finançats amb fons públics dels EUA, buscaven els millors investigadors del món per participar en un projecte destinat a millorar la salut dels ciutadans. Guigó, bioinformàtic del Centre de Regulació Genòmica (CRG) i de la

JORDI PLAY





#tuitsdetendències

Orgullosos de los médicos de aquí: El hospital Memorial de Nueva York ficha a Josep Baselga para dirigirlo

@enriclloveras  
Enric Lloveras, periodista

El Memorial Hospital de New York ha fixat el dr. Josep Baselga per a dirigir-lo. Les bones notícies també s'han d'esbombar, no trobeu? :-)

@iGenoves  
Ignasi Genovès, director d'Atenció Ciutadana



Un català al capdavant d'un dels hospitals més prestigiosos: "L'hospital Memorial de Nova York fixa Josep Baselga"

@Cris-Puig  
Cris Puig, periodista

El dia que valorem els nostres millors metges al mateix nivell que la roja o el Barça, el nostre país tirará endavant

@jordipoater  
Jordi Poater, investigador químic a la UDG

## LA DADA

## Una nova manera de fer ciència

La quantitat massiva de dades que ha generat el projecte Encode ha obligat a crear un consorci internacional per gestionar-les. Aquesta investigació "no la pot fer un sol científic ni un sol laboratori", explica Roderic Guigó. "Obliga a ser capaç de treballar en equip i a anteposar l'èxit col·lectiu al nostre ego individual". Altres grans projectes científics que generen gran quantitat de dades, com ara la recerca del bosó de Higgs, també han evolucionat cap a consorcis d'aquest tipus.

van ser presentats al seu dia com una fita en la història de la ciència que revolucionaria la medicina, una dècada més tard les aplicacions mèdiques del genoma són mínimes. La majoria d'intents per localitzar les causes de malalties complexes en aquests gens, de fet, han fracassat.

"No és que el projecte Genoma estigués mal plantejat", aclareix Roderic Guigó. Però "les tècniques d'anàlisi del genoma que tenim ara són molt més potents que les que teníem fa deu anys, cosa que ens ha permès descobrir detalls que abans se'n escapaven. Ha estat com passar d'examinar el genoma amb unes lents desenfocades a examinar-lo en alta resolució".

El projecte Encode es va proposar identificar tots els elements funcionals que hi ha en el genoma humà, estiguessin ubicats en un gen o no. Els primers quatre anys es van dedicar a una fase pilot en què es van desenvolupar les eines i les infraestructures per tal de dur a terme la investigació i en què només es va analitzar l'1% del genoma. En els últims cinc anys, la investigació s'ha estès al 99% restant.

Una prova de la magnitud del projecte és que hi ha participat un total de 442 investigadors de 32 institucions, que han estudiat l'activitat del genoma complet en 147 tipus diferents de cèl·lules humanes i en diferents etapes del desenvolupament, des de la gestació fins a l'edat adulta. Els principals resultats d'aquesta investigació es van presentar ahir en 32 articles científics a les revistes *Nature*, *Science*, *Genome Biology* i *Genome Research*. Aquests articles, així com totes les dades generades pel projecte Encode, són de lliure accés per a qualsevol científic de qualsevol lloc del món. "L'objectiu és que tothom pugui fer noves investigacions a partir d'Encode; encara ens queda molt per descobrir", explica Guigó.

Fins ara els investigadors del consorci han identificat quatre milions de regions del genoma que regulen l'activitat dels aproximadament 20.000 gens humans. Aquestes regions actuen com a interruptors que indiquen quan un gen ha d'estar actiu o inactiu.

Ara s'entén per què els intents de buscar les causes genètiques d'un gran nombre de malalties han fracassat en els últims anys. La situació és equivalent a tenir un llum que no funciona en una casa. Els investigadors havien estat examinant el llum i no li havien trobat cap avaria, perquè en realitat l'avaría era en algun dels múltiples interruptors que el controlen.

En aclarir quins són els interruptors que controlen cada gen, el projecte Encode obre la via a investigar les causes de malalties complexes encara mal compreses i a millorar-ne la prevenció, la detecció precoç i el tractament.●

# Baselga dirigirà l'hospital Memorial de Nova York

## Es considera el millor centre oncològic del món

J. CORBELLA Barcelona

L'hospital Memorial Sloan-Kettering de Nova York, considerat el millor centre oncològic del món, va anunciar ahir el fitxatge de l'oncòleg Josep Baselga per dirigir-lo. Baselga, que s'hi incorporarà el dia 1 de gener, mantindrà el vincle actual amb l'Institut d'Oncologia de Vall d'Hebron (VHIO) de Barcelona, del qual és director científic.

Al Memorial Sloan-Kettering, Baselga hi assumirà el càrrec de *physician-in-chief*, càrrec similar al de director mèdic als hospitals espanyols, però amb competències més àmplies. Dirigirà un equip de més de 800 metges que atenen 123.000 pacients a l'any i gestionarà un pressupost de 2.600

de diversos tipus de càncer –sobretot de mama, la seva especialitat–, com el trastuzumab o el lapatinib, entre d'altres. En un comunicat difós ahir, l'hospital Memorial Sloan-Kettering destaca precisament que Baselga uneix la visió de metge i d'investigador per millorar els tractaments de les persones amb càncer.

El fitxatge al Memorial Sloan-Kettering, més enllà del

aleshores conseller de Sanitat per dirigir el servei d'oncologia de Vall d'Hebron. Catorze anys després, va tornar als Estats Units per dirigir l'oncologia de l'hospital General de Massachusetts. "El Memorial té l'avantatge que és un hospital íntegrament dedicat al càncer i que és el millor hospital oncològic del món", destaca Baselga.

L'oncòleg també s'incorporarà com a professor a la Universitat de Cornell, a què el Memorial Sloan-Kettering està vinculat i que construirà un centre d'investigació de biotecnologia a poca distància de l'hospital. "Hi ha un esforç important per potenciar la biotecnologia a Nova York, ha estat un dels motius addicionals que m'han portat a acceptar l'oferta del Memorial", afirma Baselga.

**L'oncòleg liderarà un equip de més de 800 metges que atenen 123.000 pacients a l'any**



MARC ARIAS / ARXIU

Josep Baselga s'interessa per una pacient en una visita a l'hospital Vall d'Hebron al juliol

milions de dòlars anuals. A més a més, també dirigirà tota la investigació clínica i translacional de l'hospital.

"El Memorial m'ofereix una posició immillorable de transmetre la meua visió sobre com s'ha d'abordar la investigació i el tractament del càncer", va declarar ahir Baselga en una entrevista telefònica des de Boston, on actualment dirigeix la divisió d'oncologia de l'hospital General de Massachusetts.

El fil conductor de la carrera de Josep Baselga ha estat la seva obsessió per aconseguir que els avenços científics es traduïssin en beneficis per als pacients com més aviat millor. Fruit d'aquesta visió, Baselga ha tingut un paper clau en el desenvolupament de fàrmacs que han millorat el tractament

progrés que suposa en la seva carrera, té per Baselga un component emocional. "Al Memorial és on em vaig formar com a oncòleg; per mi, és com tornar a casa", va declarar.

Nascut a Barcelona el 1959, Josep Baselga va arribar a l'hospital novaiorques als anys vuitanta per ampliar la seva formació en oncologia. Com que els Estats Units no van acceptar els dos anys d'especialització que havia fet a Espanya, abans de ser acceptat va haver de començar treballant en un hospital de Brooklyn, on va atendre des de víctimes de sobredosi fins a ferits en tirotejos de carer. Després de ser elegit com el millor resident de la promoció al Memorial, hi va ser acceptat com a oncòleg.

Va tornar a Barcelona l'any 1996 –fixtat per Xavier Trias,

Els convenis de col·laboració científica que ha establert al llarg dels últims dos anys l'Institut d'Oncologia de Vall d'Hebron amb l'hospital General de Massachusetts es mantindran ara per ara. Però, com que es tracta de convenis renovables –solen ser anuals–, "probablement hi haurà una tendència a establir convenis amb el Memorial i amb Cornell", aclareix Baselga.

A banda de la direcció científica de VHIO, Baselga mantindrà a Barcelona la presidència de la Fundació d'Estudis i Recerca Oncològica (FERO), de la qual és fundador, i les seves consultes a l'Institut Oncològic Baselga, ubicat a l'hospital Quirón.●

Universitat Pompeu Fabra (UPF), va ser seleccionat com l'únic dels investigadors principals del projecte que no és ni dels Estats Units ni britànic. El seu equip ha rebut dos milions i mig de dòlars de Washington en els últims vuit anys.

Guigó va ser seleccionat després que el seu equip hagués desenvolupat un software que es va utilitzar per identificar gens durant el projecte Genoma Humà. Després va tenir també una participació important en el genoma del ratolí.

Dues altres institucions d'Espanya, el Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO) de Madrid i el Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG) de Barcelona, han participat en Encode, tot i que no hi han tingut un paper de lideratge com el CRG.