



# El reto europeo de la gran genómica

Xavier Pujol Gebellí

*El avance tecnológico que en los últimos años ha acompañado el gran despegue de la nueva biología está abriendo la posibilidad de abordar problemas complejos en los que intervienen multitud de grupos de investigación procedentes de campos diversos. La llamada gran genómica es uno de estos territorios emergentes.*

*Estados Unidos y Japón compiten en la actualidad por la primera posición en el sector. Europa, con presupuestos muy inferiores, ha decidido entrar en liza tratando de aportar calidad y especialización.*

La carrera de la gran genómica empezó, a efectos prácticos, en el mismo momento en que nació la genómica como disciplina científico-técnica. Esto es, justo cuando desde Estados Unidos y Europa, en particular Reino Unido, se sintieron con posibilidades de plantear proyectos de envergadura y de acompañarlos de las inversiones precisas en tecnología para hacerlos viables. Para muchos autores y expertos, la fecha se sitúa a mediados de los ochenta, cuando el Proyecto Genoma era poco más que un borrador en papel y cuando instituciones de prestigio estadounidenses y británicas se aprestaban al diseño de una de las aventuras científicas que mayores expectativas ha despertado en los últimos años.

Los distintos borradores del genoma humano que se han ido publicando, sin embargo, no han sido más que la punta del iceberg. En el fondo, todos y cada uno de los genomas secuenciados hasta la fecha no han sido más que trabajos simples en comparación con el verdadero objetivo que se persigue. Desde hace años, las grandes cuestiones que se plantean en biología van mucho más allá: por ejemplo, cuáles son los mecanismos moleculares de una enfermedad multigénica, qué factores intervienen y cómo se produce el plegamiento de proteínas, qué fuerzas físicas mantienen el equilibrio en

las membranas biológicas y condicionan el paso de materiales entre la matriz extracelular y el citoplasma o, mucho más complejo, cómo se desenvuelve una célula con todos sus componentes en un entorno cambiante en el que participan mil y un componentes.

## ► De la parte al todo

El abordaje de investigaciones de este nivel de complejidad todavía presenta algunas conceptuales. En primer lugar, porque por cada pregunta que se plantea aparecen nuevas preguntas de igual o mayor complejidad como respuesta. Y en segundo lugar, porque las inversiones en tecnología punta se están efectuando justamente ahora.

Sea como sea, la velocidad con la que se está avanzando es considerable. Y lo que a todas luces parece la mejor de las noticias es que incluso puede hablarse de aceleración. De ahí que en genómica sea ya factible hablar de aspectos rutinarios que se han introducido rápidamente en los laboratorios y que incluso apuntan ya a la clínica, y que las grandes preguntas a las que antes se hacía referencia al menos sean ya formulables. En un extremo se situaría la tecnología de *arrays*, toda una novedad hace menos de un decenio y hoy con una industria detrás cada día más potente; en el otro, las distintas patas de

la genómica estructural, masiva en Estados Unidos y Japón, y mucho más selectiva —eso es lo que se pretende— en Europa. Si la genómica de «pequeño formato» representa la aplicación tecnológica para el estudio de la parte, la llamada gran genómica es la destinada al estudio del todo. Y si las aplicaciones de la primera ya son comerciales, para la segunda quedan todavía conceptos por descubrir.

En cualquier caso, obtener réditos de la gran genómica no va a ser fácil para Europa. Máxime si se tiene en cuenta un retraso que supera en (al menos) cinco años, toda una eternidad dada la rapidísima evolución tecnológica, que acumula con respecto a sus competidores, Estados Unidos y Japón. Ambas potencias iniciaron su carrera particular para la definición de la estructura de proteínas y sus entornos antes incluso de disponer del borrador del genoma humano. Y lo que han logrado en estos años tiene ya un valor incalculable si se mide en forma de posibles dianas terapéuticas.

Pero hay dos huecos por donde entrar y hacerse con un papel protagonista. Uno de ellos es el enorme tamaño en forma de recursos humanos que se requiere para afrontar con garantías las investigaciones que deben llevarse a cabo. El segundo es localizar los nichos de valor añadido no cubiertos hasta la fecha por Japón y Esta-

dos Unidos. «Europa tiene una gran ventaja en la formación de consorcios de investigación», defiende Octavi Quintana, responsable del área de salud de la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea.

La formación de consorcios multidisciplinares y «multiculturales» que se da en Europa desde hace años, añade Quintana, se opone a la falta de tradición en este campo de Estados Unidos y Japón. «Por supuesto que estadounidenses y japoneses son perfectamente capaces de conjuntar grandes y diversos grupos de investigación para un mismo proyecto», agrega, «pero no acumulan ni la misma tradición ni la misma cultura cooperativa que en la Europa comunitaria».

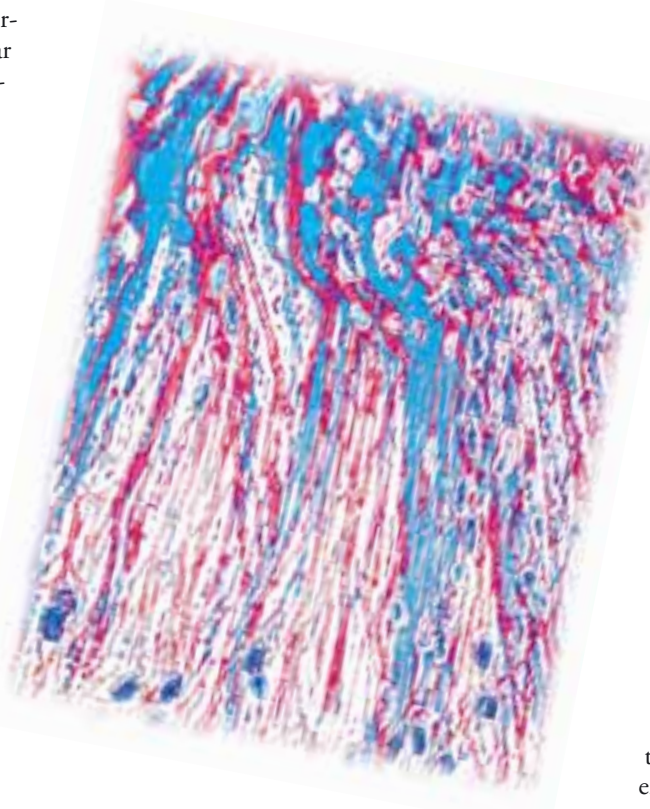
Si la colaboración entre grupos es una ventaja, la focalización en el estudio y caracterización de las proteínas que intervienen en las grandes enfermedades, como el cáncer, la diabetes o las cardiovasculares, además de las «asociadas a la pobreza», como sida, malaria o tuberculosis, y la inversión en ciencia básica y en tecnología, pueden hacer el resto. Es decir, optar por la especialización en lugar de atacar los problemas masivamente, como están haciendo los países competidores.

No todo, sin embargo, son grandes consorcios o hallar los nichos científicos adecuados. También se requiere experiencia, equipamiento de última generación y dinero. Quintana admite que el presupuesto europeo en genómica estructural es bajo, sobre todo si se compara con Japón, país en el que se está definiendo la estructura tridimensional de unas 3000 proteínas en un único programa. Pero también es cierto, matiza, que no todas las proteínas sobre las que se trabaja son clave para el desarrollo de nuevos fármacos y que, al presupuesto europeo, hay que añadirle el que se va a destinar a la construcción de grandes estructuras científicas y el que aporte cada Estado miembro de la Unión Europea. Con todo ello se pretende equilibrar lo que en algunos ambientes se de-

fine como la carrera de la gran ciencia en biología.

### ► Proyectos visionarios

Un ejemplo significativo de qué es lo que se está gestando lo constituye el proyecto 3-D Repertoire, coordinado por el investigador español Luis Serrano, del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) de Heidelberg, Alemania. El proyecto



reúne a 16 grupos de investigación de siete países distintos, además de cuatro empresas, con el objetivo de resolver las «maquinarias» celulares definidas por complejos de proteínas en levadura. Dicho así podría parecer poco relevante, pero detrás de esta definición se esconde el objetivo de construir hasta el mínimo detalle posible todos los mecanismos bioquímicos en los que participe una proteína surgida de la activación de un gen. Obtener esa imagen sería como disponer de un modelo real que explicaría «cómo funciona una célula», detalla Serrano.

Josefina Enfeaque, agente científico de la Comisión Europea, no duda en calificar el proyecto coordinado por Serrano de «visionario». «Se trata de ver las proteínas en su contexto celular», explica. En realidad, lo que pretende el grupo es com-

binar técnicas de microscopía electrónica de alta resolución, cristalografía, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas, entre otras, con la bioinformática para obtener un mapa en tres dimensiones de la célula y sus componentes. El proyecto está dotado con 13 millones de euros y tiene una duración prevista de cuatro años.

«Hay que empezar a pensar en la biología como un sistema», defiende el investigador español. «Las proteínas no son entes aislados sino que actúan formando complejos que, a su vez, dependen a menudo de la actividad de otras moléculas», añade. La interrelación no se da sólo a nivel de moléculas. También ocurre entre células, o entre éstas y proteínas, o entre los tejidos y órganos que dan forma a un organismo. Y, claro está, ningún organismo, por pequeño que sea, se encuentra aislado de su entorno. Dicho de otro modo: en biología «nada resulta de la suma de las partes».

Las ventajas de disponer de todos los complejos de proteínas de un organismo modelo como es la levadura «son relevantes», insiste Serrano. Teniendo en la mano la estructura tridimensional de una proteína y sabiendo su posición exacta en el complejo que forma, podría determinarse cuál es su centro activo y, lo que es incluso más importante, predecir mediante modelos informáticos proteínas similares en otros organismos, incluido el humano. Este conocimiento allanaría de forma determinante la obtención de nuevos fármacos, asegura Serrano. En especial, de aquellos que basan su mecanismo de acción en la capacidad de interferir en una proteína responsable de una enfermedad. Es como diseñar llaves que se acoplen perfectamente a una cerradura.

Por otra parte, el hecho de plantear la investigación como si se tratara de resolver las incógnitas de un sistema y sus posibles interacciones, abre la puerta a un nuevo concepto en el diseño de fármacos. Lo que se pretende es desarrollar terapias que puedan interferir en varios puntos del sistema para volverlo a poner a punto. «Hay muy pocas enfermedades que respondan a un solo medicamento», pun-

# Proyectos europeos en genómica estructural

## SPINE

### (Structural Proteomics In Europe)

Algunas de las instituciones europeas más destacadas en la investigación en biología estructural se unen en este proyecto para desarrollar nuevos métodos y tecnologías que permitan, por ejemplo, determinar la estructura de proteínas y complejos proteicos relevantes para la salud humana.



SPINE se crea al amparo del V Programa Marco de la Comisión Europea, y tendrá una duración de tres años.

## BIOXHIT

Este proyecto movilizará durante los próximos cuatro años una importante suma de recursos europeos, tanto de equipamientos como de científicos. Todos los sincrotrones que disponen de facilidades para desarrollar cristalografía macromolecular y gran parte de los desarrolladores de software relacionados con la determinación de estructuras moleculares están implicados en BIOXHIT.

## 3D-EM

### (3D-EM Network of Excellence)

Proyecto con una duración prevista de cinco años y creado dentro del VI Programa Marco de la Comisión Europea, que persigue el liderazgo científico europeo en el análisis tridimensional mediante microscopía electrónica. La Red de Excelencia de 3D-EM integra a los principales laboratorios europeos líde-

res en microscopía electrónica, con el objetivo de desarrollar equipamientos innovadores y procedimientos estandarizados para el análisis estructural. Se pretende crear varios centros especializados en distintos puntos de Europa que puedan proporcionar acceso a la comunidad médica y biológica a los instrumentos y protocolos generados por la Red. Las aplicaciones serán desarrolladas y fabricadas por FEI Electron Optics, una compañía que se integra en la Red para garantizar una rápida transferencia del conocimiento básico a la aplicación industrial.

Los encuentros y la transferencia de conocimiento tienen una gran importancia dentro de las actividades habituales de la Red. El último encuentro tuvo lugar en Martinsried, Alemania, en marzo de 2004.

## E-MeP (The European Membrane Protein Consortium)

La dificultad de determinar con los métodos existentes actuales las estructuras de las proteínas y los complejos proteicos de membrana motivó la creación del consorcio E-MeP, cuyos principales objetivos se centran en desarrollar e implementar nuevas tecnologías para resolver estas complejas estructuras. El consorcio, integrado por laboratorios líderes que intercambiarán conocimiento e instrumentos, fundamenta su trabajo en la producción heteróloga, la purificación y la cristalización de una librería de proteínas de membrana seleccionadas bioinformáticamente. El consorcio contempla igualmente la posibilidad de co-



mercializar las tecnologías que se desarrollen en todo el proceso, para contribuir a solucionar la actual falta de medios para estudiar las proteínas de membrana.

## VIZIER (Comparative Structural Genomics of Viral Enzymes Involved in Replication)

Los virus de RNA constituyen uno de los principales agentes responsables de enfermedades emergentes como el SARS, la hepatitis C, o el dengue. La caracterización estructural de la maquinaria de replicación de estos virus es el principal objetivo de VIZIER, que quiere proporcionar nuevas dianas para el desarrollo de fármacos.



El proyecto está constituido por expertos en virus de RNA y en biología estructural, y establece sinergias con otros proyectos europeos como SPINE. Los investigadores del proyecto esperan que la caracterización de la secuencia, la estructura y la función de los enzimas de la maquinaria de replicación de estos virus pueda proporcionar conocimientos determinantes para encontrar nuevas terapias para combatirlos.

## 3D-Repertoire

El consorcio de este ambicioso proyecto pretende determinar, utilizando células de levadura, un modelo que explique la red de interacciones entre genes, proteínas y sistemas funcionales que se establece en un sistema vivo. El conocimiento de los sistemas que se han mantenido conservados y que comparten las leva-

duras y los humanos pueden contribuir a comprender numerosas enfermedades multifactoriales, especialmente las relacionadas con procesos celulares clave. Para determinar las estructuras de los complejos proteicos que permitan alcanzar este conocimiento, 3D-Repertoire utilizará la microscopía electrónica y cristalografía de rayos X. El desarrollo de la tomografía tridimensional hace creer que pronto será también posible incluir estas estructuras en un tomograma celular completo.

#### Interaction Proteome

Este proyecto de cinco años, creado en el seno del VI Programa Marco de la Comisión Europea, centra sus esfuerzos en analizar las interacciones entre proteínas. Para ello, el proyecto desarrollará nuevas tecnologías como un espectrómetro de masas de un amplio rango dinámico, chips de péptidos de alta densidad, y técnicas de visualización mejoradas para microscopía electrónica y óptica. Los datos que se obtengan –se espera caracterizar más de 3000 péptidos– serán incluidos en una versión mejorada de la base de datos European MINT. Paralelamente, se desarrollarán nuevas aplicaciones informáticas para predecir las interacciones proteína-proteína y su relación después de la modificación postraslacional.

#### UPMAN (Understanding Protein Misfolding and Aggregation by NMR)

Los errores en el proceso de plegamiento y agregación de las proteínas son difíciles de estudiar con los métodos convencionales de la biología estructural. En este proyecto se propone una nueva aproximación utilizando métodos de espectroscopía por resonancia magnética nuclear y técnicas computacionales. Comprender cómo y por qué se generan este tipo de errores puede proporcionar nuevas herramientas para el tratamiento de múltiples enfermedades sistémicas y

neurológicas que comprometen la vida de muchos enfermos.

#### NDDP (NMR Tools for Drug Design Validated on Phosphatases)

Este proyecto propone utilizar nuevas técnicas de resonancia magnética nuclear para desarrollar fármacos diseñados según su estructura molecular. Los investigadores del mismo consideran que esta aproximación al desarrollo de fármacos aumentará su eficacia y disminuirá considerablemente el tiempo para obtenerlos. El proyecto ha elegido las fosfatasa, proteínas implicadas en numerosos procesos celulares y con importantes implicaciones médicas, para demostrar el impacto potencial de esta tecnología en el diseño de nuevos tratamientos.

#### GeneFun

Creado al amparo del VI Programa Marco de la Comisión Europea, GeneFun pretende mejorar los métodos que se usan actualmente para inferir la función de los genes y que se basan en encontrar similitudes con la secuencia de otros genes de función conocida. Los errores generados por este método pueden ser detectados ahora a partir de la ingente cantidad de datos que se ha recabado con las últimas investigaciones en genómica estructural. GeneFun quiere desarrollar criterios que permitan evaluar la fiabilidad de las anotaciones introducidas hasta el momento en las bases de datos, y que puedan ser utilizados de forma estandarizada para incorporar nuevos registros.



tualiza Serrano. «Raramente una enfermedad depende de un único gen sino de varios; de ahí que sean varios los puntos del sistema en los que se deba actuar».

#### ► Inversión en ciencia y tecnología

El principio sobre el que se sustenta la propuesta coordinada por Serrano es similar al de otros nueve grandes proyectos en genómica estructural que acaba de aprobar la Unión Europea. En conjunto suman algo más de 100 millones de euros que se destinarán, en los próximos cuatro a cinco años, a caracterizar las proteínas de membrana en una célula modelo, estudiar los virus de RNA y determinar sus mecanismos de replicación en busca de nuevas dianas terapéuticas, o entender los mecanismos de agregación y plegamiento de proteínas (véase cuadro adjunto). Desde un punto de vista tecnológico, varios de los proyectos pretenden definir estándares internacionales para el uso de técnicas avanzadas en microscopía electrónica, cristalografía, resonancia magnética nuclear y aceleradores de partículas. «No todas las tecnologías están desarrolladas por igual ni utilizan los mismos métodos», explica Enfedaque. «Alcanzar un estándar para todas ellas puede facilitar la investigación».

La presencia española en todos estos grandes proyectos se limita a grupos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Centro Nacional de Biotecnología y del Instituto de Biología Molecular de Barcelona, ambos del CSIC. Todos ellos participan en el proyecto coordinado por Serrano.

La decena de proyectos aprobados por la Unión Europea se inscriben en un programa más amplio sobre genómica fundamental para el que se van a definir futuras convocatorias basadas en consorcios de laboratorios y empresas sobre expresión génica y proteínas, bioinformática, genética de poblaciones y procesos biológicos básicos. El presupuesto destinado a esta acción suma 540 millones de euros que se van a complementar con una cantidad equivalente destinada a la investigación básica en grandes enfermedades, enfermedades asociadas a la pobreza y enfermedades raras. El otro gran capítulo que compone la acción en ciencias de la vida, explica Quintana, es la biotecnología, área para la que la Comisión ha presupuestado unos mil millones de euros en el VI Programa Marco. #