

Futuro Si los tramos funcionales de material genético en el núcleo de una célula —los genes— son las letras, las proteínas y su funcionamiento en el interior de cada célula pueden considerarse las palabras y las frases. Subir peldaños en la escala del conocimiento hasta llegar a la biología como sistema es el empeño europeo actual.

Hacia un mapa de la célula en tres dimensiones

Europa entra en la carrera de la 'gran genómica' para acortar distancias con EE UU y Japón

XAVIER PUJOL GEBELLÍ
Barcelona

Las posibilidades que ofrece la genómica desde un punto de vista práctico han empezado a formar parte de la rutina en algunos hospitales o en los laboratorios de investigación avanzados, pero esto es sólo el principio. Por detrás de las técnicas que pretenden informar de los genes o, si se prefiere, de las letras, están emergiendo las que tratan de formar palabras o incluso frases. Son las tecnologías que dan forma, entre otras disciplinas, a la llamada genómica estructural. A través de ella se quiere reconstruir la estructura tridimensional de una proteína, los complejos que forma, su relación con el entorno y su participación en un ente superior, la célula. En la carrera por conseguir estos ambiciosos objetivos, Europa siempre ha ido a la zaga de Estados Unidos y Japón. Ahora ha decidido entrar de lleno en la carrera.

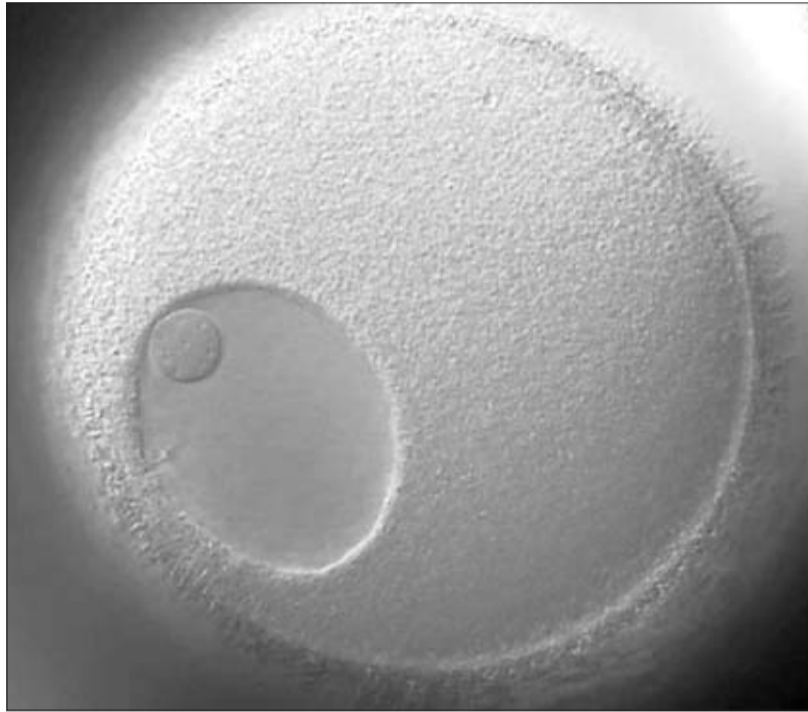
Obtener réditos de la *gran genómica*, como se la denomina en algunos ambientes científicos, no va a ser fácil para Europa. Máxime si se tiene en cuenta el retraso que acumula de al menos cinco años, toda una eternidad dada la rapidísima evolución tecnológica, con respecto a sus competidores, Estados 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

En biología "nada resulta de la suma de las partes", afirma Luis Serrano

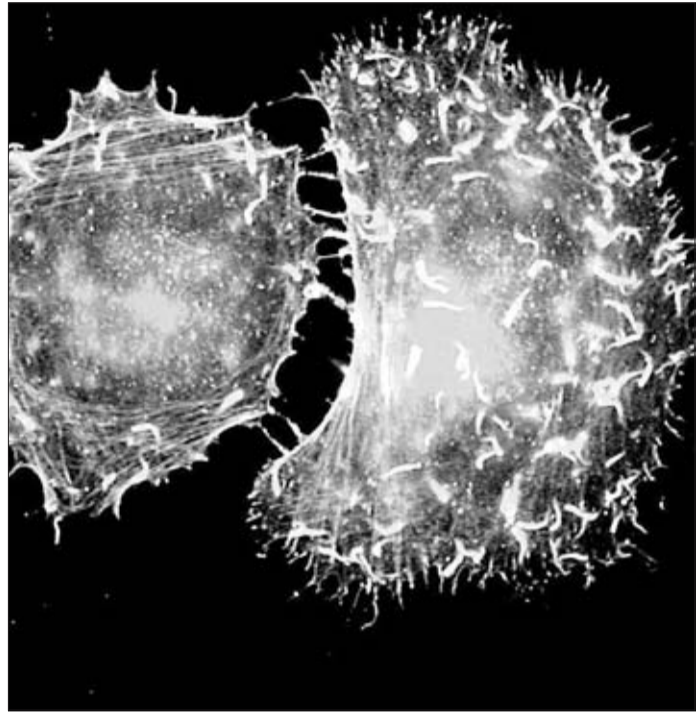
tiene ya un valor incalculable si se mide en forma de posibles dianas terapéuticas.

Pero hay dos huecos por donde entrar y hacerse con un papel protagonista. Uno de ellos es el enorme tamaño 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 Estados Unidos. "Europa tiene gran ventaja en la formación de consorcios de investigación", defiende Octavi Quintana, responsable del área de salud en la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea. Focalizar la investigación en las proteínas que intervienen en las grandes enfermedades, como el cáncer, la diabetes o las cardiovasculares, además de las asociadas a la pobreza (como el sida, la malaria o la tuberculosis), y la inversión en ciencia básica y en tecnología pueden hacer el resto.

No todo, sin embargo, son grandes consorcios o hallar los nichos científicos adecuados.



Ovocito de una estrella de mar, en el que es visible el núcleo con los cromosomas (izquierda), y visualización del ataque de múltiples copias del virus *vaccinia* a dos células. / EMBL



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 3.000 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 UE. Con todo ello se pretende equilibrar lo que en algunos ambientes se define como la carrera de la gran ciencia en biología.

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) en 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", en palabras de Serrano.

Josefina Enfedaque, 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 combinar técnicas de microscopía electrónica de alta resolución, cristalo-



Luis Serrano.

grafía, 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 y a menudo en función de la actividad de otras moléculas", añade. La interrelación no se da sólo en el ámbito de las 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 a 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 importante 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", puntualiza 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".

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 cien millones de euros que se destinarán, a lo largo de los próximos cuatro o cinco años, a caracterizar las proteínas de membrana en una célula modelo, estudiar los virus de ARN y determinar sus mecanismos de replicación en busca de nuevas dianas terapéuticas, o entender los mecanismos de agregación y desplegamiento de las proteínas. Desde un punto de vista tecnológico, varios de los proyectos pretenden definir es-

tándares internacionales para el uso de técnicas avanzadas en microscopía electrónica, cristalografía, resonancia magnética nuclear y aceleradores de partículas. "No todas las tecnologías están igual de desarrolladas 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) y del Centro Na-

Se utilizan técnicas como la microscopía, la cristalografía y los aceleradores

cional 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.