





¿Ónde tamos dempués de venti años  
col xenoma humano?



*To Fiona*



El testu de la presente edición ye una versión estendida de la conferencia que'l biólogu Xosé María Fernández preparó pal II Día de les Ciencies Asturianas. Na creencia de que'l so conteníu interesará a una amplia audiencia, ponémosla güei, 10 de payares de 2009, al algame de la sociedá.





¿Ónde tamos dempués de venti años  
col xenoma humano?

*Xosé María Fernández*

Esta publicación faise ensin ánimu de llucru y va distribuíse de balde.

Queda prohibida la venta d'esti material a terceros, asina como la reproducción total o parcial de los sos conteníos ensin l'autorización d'autor y editor.

Tolos derechos acutaos.

® Del testu, l'autor.

® De la edición, Gobiernu del Principáu d'Asturies.

Edita: Conseyería de Cultura y Turismu – Gobiernu del Principáu d'Asturies

Semeya de cubierta: Roberto Tolín

D.L.:AS.-5.697/09

# Índiz

Prefaciú .....	13
El mapa más maraviosu de la humanidá .....	27
¿Qué ye un xenoma? .....	30
I. El carreru que nos llevó hasta'l proxectu xenoma humano .....	31
II. Una cronoloxía del Human Genome Project .....	41
III. Un refileru d'acrónimos y millones n'investigación .....	45
Les arbíes de la xenética .....	47
La evolución 150 años de magar Darwin .....	48
Variación xenética.....	53
¿Ú vamos cola medecina xenómica?.....	55
Catalogando cola bioinformática.....	57
IV. Falando de la ferramienta central d'esta disciplina, l'ordinador .....	60
Redes d'ordinadores .....	64
De la Cosmographia a Ensembl.....	65
La materia escuro de la célula .....	69
Xenomes hermanos: neandertal y chimpancé.....	72
L'enemigu dientro: xenética del cáncer .....	75
V. Estudios xenéticos d'asociación (GWAS).....	81
Criando vida .....	88



## Prefaciú

La Dirección Xeneral de «Política Llingüística ofrezme la posibilidá de falar de la investigación nel ámbitu de la xenómica nesti *Día de les Ciencies Asturianes*. Un títulu alternativu pa esta conferencia podía ser «15 años investigando fuera» porque darreo faigo un repás a lo que m'ocupó nos últimos quince años, (sacantes les investigaciones que me llevaron a Montpellier en 1994). D'esta manera, surden nel textu reseñes a la investigación en xenotresplantes, los mecanismos del cáncer y, obviamente, la bioinformática que m'ocupa estos díes nel Institutu Européu de Bioinformática (EBI); too ello na villa nos ribayos del ríu Cam.

Velequí un textu que guaño en Cambridge, fruteciendo en Barcelona, Helsinki y Honolulu, arriendes d'aeropuertos en Londres y San Francisco. Como ún tien les moliciones que tien, de la que percuerre'l mundu nun puede evitar interesase na situación sociollingüística en distintos países, sía'l casu del taiwanés y el chino mandarín en Taiwán, la situación de les minoríes sueca y sami en Finlandia<sup>1</sup>, o la normalización del árabe en Túnez...

<sup>1</sup> Nesti sen, cuidu que ye interesante mentar les declaraciones del ex-presidente finés (y Premiu Nobel de la Paz en 2008), Martti Ahtisaari, nel periódicu *Helsingin Sanomat* (llunes 28 d'otubre), esmoleciu pola falta procuro pa col sueco como llingua cooficial del país, «a pesar de que, formalmente, Finlandia siga siendo un país billingüe», sorraya que «falar sueco fai más fácil adepnder otres llingües, sélo por experiencia». Nesti casu, preséntanos el sueco como esencial na identidá nórdica del país (arriendes de falar de la lliteratura finlandés en sueco). Una referencia que puede sirvinos pa poner en perspectiva lo que defenden los nuestros políticos... Ahtisaari nun ve problema en falar inglés fuera del ámbitu escandinavu (equí yá nos fallaría la cosa), mentres que fala sueco nes relaciones con esos países. Too esto, hai que lo dicir; nun país onde cada vez que se modifica'l censu, considérense los cambios poblacionales, reflectándolos na retulación, que ye dafechamente billingüe (la llingua de la mayoría va primero y la otra dempués, hasta nos nomes de les cais).

Pero, de visita n'Asturies, ún tovía tien que contestar a preguntes como «¿Puede facese ciencia en bable?»<sup>2</sup>. Na mio respuesta (modificada, porque desapaez una crítica al fechu de que la entrevista nun se pudo publicar n'asturiano), evocaba cómo n'Asturies alcontramos una situación hermana a la que se daba nos sieglos XVII y XVIII nes colonies europees: les élites son a comunicase meyor cola llingua de la metrópoli, una llingua ayena a la población llariego, que cola llingua de la población, nesti casu l'asturiano. L'aristocracia europea yera a comunicase en francés, pero desconocíen les llingües vernáculos.

La diglosia ye un fenómenu col que llamentablemente tamos familiarizaos los asturianos. En cata d'una definición d'esti fenómenu tenemos l'artículu «Diglossia», de Charles Ferguson (1921-1998)<sup>3</sup>: «un billingüismu nuna sociedá na qu'una de les variedaes tien prestixu, mentres que la otra nun lu tien». Joshua Fishman<sup>4</sup> ye'l qu'extiende la definición a la relación ente dos llingües (guaranín y castellán n'El Paraguái). Anque l'asturiano y el castellano comparten bien de rasgos llingüísticos, cásique podemos afirmar qu'entrambos los dos códigos se solapen, onde hai dellos usos acutaos dafecho al español y otros acutaos al asturiano: l'asturiano limítase al ámbitu rural, diliéndose n'intensidá énte l'español como *llingua de prestixu*... Nun ye una situación nueva pa la nuestra llingua; tamién podía describise como diglósica la relación ente'l llatín y l'asturiano nel sieglu XII, de la que la llingua vernácula desplaza al llatín nos usos, con un cambeo de sópitu nos usos sociales.

Como dicía'l biólogu Jean Rostand (1894-1977), la divulgación científica permite que muncha xente participe «na dignidá sobera-

<sup>2</sup> Entrevista nel periódicu *La Nueva España* del domingu 17 de mayo de 2009. La pregunta yera exactamente: «El asturiano ¿es lengua de ciencia?».

<sup>3</sup> C. Ferguson (1959) «Diglossia» *Word* 15: 325-340, anque na so definición referíase a dos variedaes de la mesma llingua. De la que defín el fenómenu taba pensando na Grecia clásicu o nel mundu de fala árabe.

<sup>4</sup> J. Fishman (1971) *Sociolinguistics: A Brief Introduction* Newbury House, Massachussets (páxs. 74-75).

na del conocimientu», al tiempu qu'evita l'aisllamientu del científicu y sema la grana de vocaciones futures (como diría Severo Ochoa, «d'esa emoción de descubrir»). L'actividá científica surde d'una agucia por saber más. Ye, poro, una llástima que na Obra Social y Cultural de *Cajastur* nun heba interés en cubrir estes ralures: remítome namás al catálogu de publicaciones y iniciatives nesti sen<sup>5</sup>. Igual facía falta tener una estructura hermana (siacasu menos ambiciosa) al *Wellcome Trust*, fundación que na Gran Bretaña invierte munchísimos perres no que se conoz como *public engagement with science* (facer que'l públicu se sienta partícipe de la investigación), espardiendo'l conocimientu de cullá de les llinies que los periódicos dediquen a facer de los descubrimientos científicos. Dalgo esencial, como se ta viendo estos díes col gripe, si se quier tresmitir un mensaxe claru a la población<sup>6</sup>.

Tamién podíemos naguar por una asturianización de la *Fundación Príncipe de Asturias*, y pidir qu'arriendes de los premios, publicara una traducción n'asturiano de la obra de los gallardonaos<sup>7</sup>. Si consideramos estos premios nos últimos años, esto diba facer qu'aquellos asturianos *qui propriae tantum linguae notitiam habent*<sup>8</sup> tuvieran al día de lo que pasa nel mundu (y tampoco diba ser mui caro, porque podíen negociase los derechos de traducción; nun tamos falando d'una tirada

<sup>5</sup> Una excepción foron les conferencies *Bioquímica en la ciudad* por cuenta del últimu Congresu de la *SEBBM* celebráu n'Uviéu en setiembre, o'l guañu del programa *Cajastur y la Ciencia*. La publicación de tesis doctorales, anque necesaria, nun enllena esta ralura al tener una difusión muncho más limitada. Dalgo que contrasta si miramos lo que faen otre caxes d'aforros como La Caixa.

<sup>6</sup> De la qu'escrivo esto, había más de 6.000 secuencies d'esti virus na base datos d'EMBL secuenciales per tol mundu, dende Corea, Singapur, Tailandia, EUA (cásique tolos Estaos), Chile, Colombia, y d'España (Castiella-La Mancha, Euskadi, València, dellos hospitales de Cataluña, Galicia, Murcia)... pero nun di con nenguna secuencia d'hospitales asturianos.

<sup>7</sup> Nin siquier ofrez una versión n'asturiano d'una páxina web que ta n'español, inglés, francés, alemán, portugués, arriendes d'italiano, ruso, árabe, polaco, chino y xaponés.

<sup>8</sup> Bede (672-735) na *Epistola ad Ecgberhtum Episcopum* qu'escrivié'l 5 del mes de payares de 734 al arzobispu de York (Egberto), comentándo-y que traduciera dellos textos del llatín pa que la xente los entendiera, y nun taba falando de feligreses namás, sinón tamién de clérigos que namás falaben saxón; d'ehí la fras latina que se traduz como «que namás conocen la so llingua».

inasumible económicamente...). De toles maneres, iniciatives normalizadores como esti *Día de les Ciencies Asturianas* habíen arriquecer la nuestra llingua fortaleciéndola (y dende equí busco enllenar delles ralures nesi sen).

La dificultá pa estremar una llingua d'un dialectu tampoco nun ye ayena a los asturianos. Bien d'años etiquetóse (incorrectamente, ¿o habíemos dicir de manera interesada?) la nuestra llingua como dialectu... ¿Cómo se decide qué ye una llingua y qué ye un dialectu? Velequí una dicotomía que se remonta a los griegos... La llingua griega que Xosé Gago tradució tan espléndidamente al asturiano<sup>9</sup> nun ye tal... Na *Odisea* afayamos un textu escritu nuna versión arcaica del xónico, con rasgos d'otros dialectos, que se convierte na llingua de la poesía épica, el célebre hexámetru. Mentres que los retayos de Safo<sup>10</sup>, «aquellos papiros que taben endolcando una momia», tán n'eólico (la mesma llingua que Platón considera bárbara nel *Protágoras*), muncho menos conocida que l'ático. Hasta que la llingua d'Atenes, la *koiné* (o llingua común), termina imponiéndose como llingua estándar na fala, al tiempu que los demás dialectos falaos converxen nel dialectu del centru alministrativu y cultural.

Mirando la llexislación, vemos que nesta tierra de nuestro poco cambió dende la Rial Cédula firmada n'Aranxuez por Carlos III d'España el día 23 de mayo de 1768 (nin siquier cola Constitución de 1978)<sup>11</sup>:

<sup>9</sup> *Odisea*, Volume I (Trabe 2007). Equí, toi siguiendo'l razonamientu de Ferguson (*ibid.*).

<sup>10</sup> Tamién nuna traducción de Xosé Gago (1985) *Poemes y fragmentos* Llibrería Académica, Academia de la Llingua, Uviéu.

<sup>11</sup> Textu que, otramente, consagra la desigualdá ente les llingües españoles. Mentres que l'artículu 3 afita que «*El castellano ye la llingua española oficial del Estáu. Tolos españoles tienen el deber de conocela y el derechu a usala*», nun garantiza'l mesmu estatus a les otres llingües, relegando la so definición a los respectivos Estatutos d'Autonomía, y nun fai falta recordar equí que la llingua asturiana sigue nel *limbu* llexislativu.



(...) Para que en todo el Reyno se actúe y enseñe en lengua castellana. (...) y a este efecto derogo y anulo todas qualesquier resoluciones, o estilos, que haya en contrario, y esto mismo recomendará el mi Consejo a los Ordinarios Diocesanos, para que en sus Curias se actúe en lengua castellana.(...)

Qu'España ye un país plurilingüe ye incuestionable, y esti fechu remanez de los eventos históricos arreyaos a conquistes y reconquistes que se producieron nel solar peninsular<sup>12</sup>. Primero de la conquista romana (qu'entamara alredu del añu 218 a. C.), paez que los íberos constituyeran el grupu más aparente, anque d'esa dómina preromana nun nos queda más que l'euskera. De les invasiones visigodes nun queden munchos resclavos (recordemos que los invasores yeren unos 200.000 o 300.000) y nun alteraron radicalmente la civilización peninsular al ser bilingües y comunicase en llatín colos habitantes peninsulares.

Una llingua ye cimble: un falante nun s'explica de la mesma manera tol tiempu, matiza les coses, aprovecha les posibilidaes de la llingua según el contextu o'l motivu. Tolos falantes comparten un conocimientu d'esa llingua, un conocimientu abstractu, pero conocen les riegles y son a explicase mandándose de soníos, palabres y frases, diendo de cullá d'una retafila soníos, palabres y frases. Persaben qué ta *nesa* fala, conocen les posibilidaes d'esa llingua. Velequí una paradoxa: los filólogos anden en cata d'una entidá homoxenio y los falantes empleguen estilos diferentes reflectando les variaciones

<sup>12</sup> Otramiente, nun hai que mecer llingua y identidá nacional. Tenemos el casu del neerlandés que se fala nos Países Baxos y Bélxica (a pesar qu'antano los flamencos recalcaran les diferencies dialectales, anguaño defenden la unidá de la llingua), o l'alemán (Alemaña, Austria y Suiza) como exemplos de comunidaes que comparten una llingua ensin compartir un sentimientu nacional. Esto nun quita, obviamente, qu'una llingua sía un instrumentu d'identidá y cohesión perimportante, como bien saben los qu'espreceten en contra de la oficialidá del asturiano o de la qu'entorguen un derechu básicu dende les cais Santa Teresa o Manuel Pedregal d'Uviéu (tamién podemos añedir la Plaza la Catedral pa incluyr toles fuerces cómplices na Xunta Xeneral).

internes d'esa llingua<sup>13</sup>. Nesta obra, ente otres coses, rescampa la necesidá d'un observatoriu de neoloxismos que, por disfuncional que sía una tierra, tien que ser independiente de la institución normativizadora<sup>14</sup>. Si qu'así, el llector ta énte un esfuerzu por sacar alantre una variedá curiosa pa textos científicos *multa renascentur quae iam cecidere, cadentque*<sup>15</sup>.

¿Qué hai nun nome? Eso que llamamos rosa,  
diba arrecender col mesmu dulzor con cualquier otru nome.<sup>16</sup>

Nos años cincuenta del sieglu pasáu, coles primeres representaciones cibernétiques en llingüística, vívese una desmaterialización de llingua y vida. La semiótica apúrrenos una continuidá ente la evolución de sistemas de signos na historia, de la llingüística a la xenética<sup>17</sup>. Y, dende esta disciplina<sup>18</sup>, qu'ofrez otra perspectiva de la ciencia

<sup>13</sup> Escribir la gramática d'una llingua nun ye xera fácil, porque trátase de describir el conocimientu que la xente tien de la so fala. Cualquier falante d'una llingua sabe munchu más d'ella que lo que reflecta una gramática qu'intenta describila.

<sup>14</sup> Apocayá anunciaba l'Academia de la Llingua una iniciativa nesti sen, aunque la *miopía* académica limitaba l'ámbitu d'intervención a la informática (igual porque nos diccionarios politécnicos que tán por publicar cuenten cubrir toles otres disciplines). Ye obvio, como se va ver nesti textu, que la física, la bioloxía o la química tamién tán dando munchos neoloxismos... ¿O será otra chambonada como los *Cartafueyos Normativos*? La traducción de la Constitución ye bien probe, inexacta y, a pesar de venir de l'Academia, llarada de castellanismos. L'Academia tenía que dexar d'intentar monopolizar tolo que tien que ver col asturiano. Una institución normativa, si nun se quier convertir nuna estorbisa, tien que se limitar a reflexar, ensin hermetismu y inoperancia, la llingua real (y non alienar a los falantes con experimentos como *Abreviatures, rotulaciones y propuestes d'espresión y llocución*, Uviéu 2007). Na sociedá anguaño nun hai espaciu pa una ortodoxa intocable y zarrada.

<sup>15</sup> «Renacerán munchos vocablos yá desaparecíos», Horacio (65-27 a. C.) n'*Ars Poetica*: 70.

<sup>16</sup> «What's in a name? That which we call a rose / By any other word would smell as sweet». *Romeo y Xulieta*, de William Shakespeare (actu II, escena II).

<sup>17</sup> C. Emmeche (1991) «A Semiotic Reflection on Biology, Living Signs and Artificial Life» *Biology and Philosophy* 6: 325-340.

<sup>18</sup> R. Jakobson (1973) *Main Trends in the Science of Language* George Allen & Unwin, Londres. Pa facer esta afirmación, encóntase na equivalencia ente tripletes de nucleótidos y los aminoácidos nos que se traduz cada triplete. Inda más, diz que les célules tienen que se comunicar, dientro del organismu y cola contorna.

como la socioloxía o la historia, compárase'l guión del códigu xenéticu cola fala. Entrambos los dos comparten una disposición secuencial de subunidades, fonemes na fala y nucleótidos nel códigu xenéticu, que nun tienen un significáu inherente pero contribúen a construír unidades mínimas con significáu propio intrínsecu.

La vida ye tan precioso que se pensó munchos años que precisó d'una creación especial; nun yera concebible que algo tan especial surdiera espontaneamente de llamaza ensin vida. ¿Qué componente ye'l que dota les cosas de vida? Hai una dimensión metafórica nel descubrimientu d'una verdá máis fonda de la materia. Primero foi la desplacación empírica, de la que naturalistes nel sieglu XIX algamaron conclusiones del estudiu de la vida máis extremo. Y la segunda, nel sieglu XX, de la que dimos cola base molecular de la vida.

[Tolos] seres orgánicos que vivieron nesta tierra descienden d'una forma primordial única a la que se-y insufló la vida.<sup>19</sup>

Les lleis del heriedu defínies por Mendel nun s'encontraben en moléculas de nenguna casta. La xenética yera una maneira abstracta y ríxida de considerar les lleis que regulaben la tresmisión del heriedu. La bioloxía molecular que combina xenética y bioquímica produció la mayoría de los conceptos nos que se basa la bioloxía.

Columbrando cimbras paradigmáticos nuevos, tamos a puntu de zampuxanos nuna serie de cambeos de paradigma. Nel sieglu XIX

<sup>19</sup> Na primer edición d'*On the Origin of the Species* (1859: 484), «[All] the organic beings which have ever lived on this earth have descended from some one primordial form, into which life was first breathed»; nesi insuflar, Darwin dexa una ralura a un Criador, anque en 1871, nuna carta a Sir Joseph Dalton Hooker (1817-1911), diz-y: «(...) if we could conceive in some sort of warm little pond with all sorts of ammonia, and phosphoric salts, light, heat, electricity, etc., present, that a protein compound was chemically formed ready to undergo still more complex changes», onde yá nun dexa sitio a un Criador.

hebo una convulsión, distinta de tolo que pasó de magar Kopernik, na comprendoria del pañu de la realidá. La filosofía enxamás provocara convulsión tala, a pesar de miles d'años d'actividá, mentres que la bioloxía, nun sieglu (en poco más de venti años), foi a ello dos vegaes cola teoría de la evolución y la teoría celular (nel sieglu xx la física había volver sutrumir esti pañu cola teoría de la relatividá especial y la teoría cuántica).

Nuna xuntanza científica entamada en 1952, Henry Quastler (1909-1963), siguiendo'l carreru que derrompiera Claude Shannon (1916-2001), reconoz la información como una magnitud física nueva con estes palabres a la d'entamar el *Symposium on Information Technology*:

Una de les arbíes básiques nes ciencias naturales ye'l conceptu d'enerxía. Apocayá, otru conceptu ta escomenzando algamar una solemnidad hermana. Ye dalgo más sutil y estórdigo que la enerxía; deriva d'un petite por tratar de forma metódico colos problemes de complexidá, orde, organización y especificidá...<sup>20</sup>

Bioloxía y xenética adaptáronse al llinguaxe de la teoría de la información, que tamién s'enxerta na llingüística. Quastler, si qu'así, asumía que «dayures nel cromosoma [hai] un sistema de determinantes, que llamamos xenoma (...)» que «contién una fracción aparente de tola información d'un organismu adultu»<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> «One of the basic tools in natural science is the energy concept. In recent years, another concept has begun to attain comparable dignity. It is something more subtle and elusive than energy; it is derived from a desire for dealing methodically with problems of complexity, order, organization, specificity», n'*Essays on the Use of Information Theory in Biology* (1953), coordináu por H. Quastler, University of Illinois Press. Quastler presenta l'heriedu como un procesu de tresferencia d'información. Fracasa nuna busca epistémica qu'apurría una marcación conceptual nueva.

<sup>21</sup> «[Somewhere] in the chromosomes [there] is a system of determiners, called the genome (...) it contains a substantial fraction of all information about an adult organism». S. M. Dancoff y H. Quastler (1953) *Essays on the Use of Information Theory in Biology*, University of Illinois Press (la cita d'esta obra coordinada por Henry Quastler ta na páxina 269). Nes sos midíes de la cantidá d'información, emplega

D'estamiente, nos años sesenta del sieglu pasáu restrexamos l'empiezu del conceptu de programa xenéticu de la que pescanciamos la correspondencia ente xenes y proteínes per acio del códigu xenéticu<sup>22</sup>. La xenómica naz como complementu de la xenética colos primeros xenomes secuencios: un bacteriófagu<sup>23</sup>, el primer cromosoma de *Saccharomyces cerevisiae*<sup>24</sup>, *Bacillus subtilis*<sup>25</sup>...

Esti paradigma nuevu resúmese nel conceptu d'un programa xenéticu que *nun-yos cayera embaxo* a los investigadores que dieran cola doble héliz, aunque davezo consideróse una simple metáfora. La metáfora del programa xenéticu ye una manera afayadiza de desplicar cómo viven les células y cómo se desenrollen. Una molécula qu'entamó a replicase hai millones d'años, tresmítese, en della manera, de xeneración en xeneración entá anguaño. D'acorde con Schrödinger<sup>26</sup> nun facía falta tresmitir tol organismu; abastaba cola receta pa facelu<sup>27</sup>. El

---

una ecuación hermana a la de Claude Elwood Shannon («A Mathematical Theory of Communication» (1948) *Bell System Technical Journal* 27: 379-423 y 623-656; más alantre, 1963, publica *The Mathematical Theory of Communication* a comuña con Warren Weaver). De mano centróse nes proteínes y enzimes (como moléculas que carretaben el material xenético), pa pasar al DNA dempués de 1953.

<sup>22</sup> Códigu que nun ye tal. Trátase d'una riestra d'equivalencies, pero valnos pa ver la información dixital codificao nel material xenético interaccionando cola información ambiental (de naturaleza analóxica).

<sup>23</sup> F. Sanger et al. (1978) «The Nucleotide Sequence of Bacteriophage PhiX174» *Journal of Molecular Biology* 125 (2): 225-246. Nun hai pocos bacteriófagos na naturaleza. Constituin un espaciu bioquímicu impresionante. Si fuéramos a ponelos en filera (tolos bacteriófagos de la tierra), habien extendese 60 años lluz (unos 567.643.828.354.848 km).

<sup>24</sup> S. G. Oliver et al. (1992) «The Complete DNA Sequence of Yeast Chromosome III» *Nature* 357: 38-46.

<sup>25</sup> P. Glaser et al. (1993) «*Bacillus subtilis* Genome Project: Cloning and Sequencing of the 97 kb Region from 325 Degrees to 333 Degrees» *Molecular Microbiology* 10: 371-384.

<sup>26</sup> La obra *What is life?* (1945) d'Erwin Schrödinger ye seminal nel establecimientu de la bioloxía molecular. Anúnciase nella l'alborecer d'una era nueva nes investigaciones biolóxiques, al tiempu que l'autor nos apurre una semiótica nueva pa representar l'heriedu y la vida.

<sup>27</sup> Nel textu [58] desplico cómo d'acorde cola teoría de la información, l'éxitu d'esta solución a una paradoxa tapeció'l fechu de qu'hai que construir l'organismu, esto ye, reproducir, y non replicar. Schrödinger desplaza l'énfasis que se ponía na reproducción como'l ciernu de la vida, reemplazándolu cola replicación. En resultanza, la busca del *crystal aperiódicu* termina en 1953 col descubrimientu de la doble héliz.

descubrimientu de los procesos qu'organicen la regulación de la expresión xenética, resumíos nel códigu xenéticu, difundieron la idea de que podemos representar la vida como'l resultáu de la expresión d'un programa, una cadena llinial de símbolos, la cadena de nucleótidos de DNA.<sup>28</sup>

El DNA, componente químico del xen, desempeña un papel central en biología y contiene toda información para el desarrollo d'un organismo, codificada en secuencias de los cuatro residuos de nucleótidos (...) Aunque todas las propiedades de la materia viva están controladas por las secuencias de los residuos de nucleótidos en el DNA de los xenos, el estudio de estas secuencias demostró ser una tarea descomunal y hay muchos métodos disponibles de reciente. El interés en esta estarea centróse sobremanera en el desarrollo de técnicas más que en la interpretación de los resultados (que aún son pocos)...<sup>29</sup>

Una visión cuántica del universo fálanos d'un sistema de procesamiento d'información onde sistemas simples como los átomos y las moléculas van dar inexorablemente estructuras complejas como

<sup>28</sup> H.Yockey (1992) *Information Theory and Molecular Biology* Cambridge University Press, Cambridge; y E.A. Liberman (1979) «Analog-digital Molecular Cell Computer», *Biosystems* 11: 111-124.

<sup>29</sup> Fred Sanger (1975) «The Croonian Lecture, 1975: Nucleotide Sequences in DNA» *Proceedings of the Royal Society of London Series B* 191: 317-33. Con este enunciado Sanger asume una visión del DNA como información, una transición de los modelos basados en la degradación a la copia; el material xenético aparece como información (un texto escrito en un lenguaje biológico): «DNA, the chemical component of the gene, plays a central role in biology and contains the whole information for the development of an organism, coded in the form of sequences of the four nucleotide residues. (...) Although the whole of the properties of living matter are controlled by the unique sequences of nucleotide residues in the DNA of the genes, the study of these sequences has proved a formidable task and it is only recently that some methods have become available. Interest in this field has therefore centred largely on the development of techniques rather than on the interpretation of results (which are still relatively few)...». Un cambio en la manera de pensar, como vemos en esta cita: «When I started working in the Department of Biochemistry... I thought of DNA as an inert substance. The notion of DNA containing all the information for making a complete organism would have been thought of as science fiction. But that is the way it is. The DNA is the genome and we now know how to read the information contained in it». L. Fletcher y R. Porter (1997) *A Quest for the Code of Life: Genome Analysis at the Wellcome Trust Genome Campus* Wellcome Trust (pág. 72).

la vida, y la vida tien que dar una complexidá mayor, como los seres humanos, la sociedad y lo que tea por llegar.

Como en too, el progresu en ciencia encóntase na tecnoloxía<sup>30</sup>. La bioloxía molecular precisa ordenadores p'alministrar la información biolóxica. Hai dellos paralelismos ente bioloxía y informática<sup>31</sup>. La xenómica permítenos dir interiorizando cambeos, mentres que, hasta esi momentu, limitábemonos a cambiar la contorna per acio del fueu, la ferramienta, l'agricultura...

La especificidá epistemolóxica de la bioloxía ye una característica establecida y aceptada ¿o trátase d'un síntoma de febleza? La emancipación de la bioloxía, lloñe de concretase, nun ye un problema ayenu a la disciplina, sinón que ta nel ciernu y, en palabres d'Agno, remanez de la «seguranza arrogante del mecanicismu reduccionista»<sup>32</sup> y la so certeza categórica de que la bioloxía tien l'obxectivu caberu de desplicalo too cola física y la química.

En resume, el xenoma ye un espaciu mui complexu, con materia escuro. Complexo y con munches capes. Dexuro que desaniciaremos

<sup>30</sup> L'empiezu de la tecnoloxía humano atopámoslu nes primeres arbies de piedra d'hai 2,5 millones d'años (Ma).

<sup>31</sup> En 1986 tenemos la primer máquina operando XigaFlops al tiempu qu'EMBL atropa 9 millones de nucleótidos; en 1997 pasamos a TeraFlops y 1.000 millones de nucleótidos na base datos d'EMBL-EBI; en 2008, PetaFlops y 4.200 millones de bases na mesma base datos.

<sup>32</sup> M. Agno (1986) *Le radici della biologia* Ed. Feltrinelli, Milán: «È molto facile mettere da parte ogni espressione di dubbio e di incertezza come questa, che è soprattutto (direi) una manifestazione di profondo disagio di fronte alla arrogante sicurezza del meccanicismo riduzionista, bollando l'autore con la qualifica dispregiativa di vitalista e accomunandolo a quel piccolo gruppo di fisici, presoché completamente digiuni di biologia che hanno in tempi diversi reagito al meccanicismo (...) Siamo sicuri di aver capito che tipo di sistema sia un organismo vivente? Bastano la biochimica e la biologia molecolare a descriverlo? Credo che abbiamo ancora da risolvere numerosi problemi concettuali, prima di poter dare una risposta a queste domande e prima di poter dire se una posizione riduzionistica estrema come quella di Crick sia o no corretta» (páxs. 84-85). Mario Agno ta criticando'l libru de F.H. Crick (1986) *Of Molecules and Men* University of Washington Press, Seattle.

la idea de que ye dalgo simple, con unidaes discretas bien embalgaaes y información fuera d'esos xenos. Colos datos más nuevos, esto nun se tien. Los intrones de munchos xenos tán estraos d'información reguladora. Tamos detectando muncha más transcripción de RNA de lo que contábamos, y nun sabemos bien cómo lo desplegar. Esti RNA va de cullá de lo tradicional, nun se trata de RNA<sub>m</sub> que fai proteínes; háilos ente xenos y, inda más inesperao, crucien la llende diendo d'una rexón na que sabemos que nun se codifiquen proteínes pa pasar a otru xen o a la redolada d'un xen.

La manipulación de símbolos puede producir información nueva<sup>33</sup>, seique puede tener consecuencias vultables nel desenrollu de carreros nuevos nel ámbitu de la bioloxía de sistemas que nun podemos desdexar.

Como un tapiz que se despliega nel tiempu, la ciencia ta texío col filu delles veces decente, y delles otres bilorderu, de la condición humana. Capaz del altruísmu y de la rocea, nun desequilibriu permanente ente la sensibilidá moral y la brutalidá, un proxectu qu'echó andar cola humanidá hai un millón d'años pero qu'entá tien muncho que percorrer. La ciencia ye un espeyu nel que se reflecta la humanidá.

Nun ye tierra bravo n'asturiano (como s'aprecia nes reseñes chiscaes nel textu d'otres obres divulgatives nesta llingua). Siguiamos faciendo riego col llabiegu pa pañar una collecha nueva, y nun voi dicir pa char la estaya a sucu pa que nun me pase como al físicu Albert Michelson (1852-1930) nuna conferencia en Chicago en 1894.

<sup>33</sup> Irónicamente, menos símbolos dan más variedá y complexidá (n'inglés hai más de 1.000 sílabes, mentres qu'en xaponés nun hai más que 120 sílabes).



Puramente unos años primero que se descubriera la radioactividad, les partículas subatómicas, la relatividad y la mecánica cuántica:

(...) parece probable que tenemos firmemente establecidos la mayoría de los grandes principios subyacentes [de la física] y habremos de buscar avances futuros en la aplicación rigurosa de estos principios a todos los fenómenos que observemos.<sup>34</sup>

Xosé M. Fernández

Honolulu, octubre 2009

<sup>34</sup> La cita completa es «It is never safe to affirm that the future of physical science has no marvels in store which may be even more astonishing than those of the past; but it seems probable that most of the grand underlying principles have now been firmly established and that further advances are to be sought chiefly in the rigorous application of these principles to all the phenomena which come under our notice». Cita de 1968 en la revista *Physics Today* 21: 9. Con todo y con eso, Albert Abraham Michelson recibió el Premio Nobel de Física en 1907.



## El mapa más maravioso de la humanidad

*Ensin duldes, esti ye'l mapa más maraviosu enxamás produciu pola humanidá<sup>35</sup>*

Con estes palabres pronunciaes na *Sala Leste* de la Casa Blanca, el presidente Bill Clinton presentaba'l borrador del nuestro xenoma en xuno del 2000<sup>36</sup>. Si qu'así, anguaño tamos énte otra revolución que nos ta averando, de la mano de tecnoloxíes de secuenciación de DNA más rápides y barates<sup>37</sup>, a la utopía d'obtener la secuencia d'un xenoma humano por 1.000 euros. Yá nun falamos d'una secuencia de referencia, como la que se presentaba daquella con tantu parabuxel, sinón de secuencias individuales.

La conclusión del borrador del xenoma humano derrota'l camín a avances dramáticos nel diagnósticu y tratamientu d'enfermedaes xenéticas, cáncer y otros males. Una información que nos va ayudar a

<sup>35</sup> «Without a doubt, this is the most-wondrous map ever produced by humankind».

<sup>36</sup> En «Xenómica: Desenduvellando'l filangrayu de la vida», nel llibru *La ciencia n'otres palabres* Trabe, 2007 (páxs. 13-37), faigo un relatu más detalláu del procesu que llevó al publicamientu del xenoma humano. La referencia cartográfica de Clinton ta relacionada col fechu de que nesa mesma sala, el Presidente Thomas Jefferson recibiera'l mapa que produciera la expedición del *Corps of Discovery* (1803-1805) explorando'l leste del país.

<sup>37</sup> Désta hai onde escoyer, nun ye como nos díes de la secuenciación del xenoma referencia, de la que namás había una tecnoloxía disponible (la d'Applied Biosystems, que yera la empresa detrás de Celera). Anguaño, AB sigue ehí cola tecnoloxía SOLiD, pero hai otres como Roche (454), Illumina (Genome Analyzer), Helicos Biosciences (Helicos Genetic Analysis System), Dover Systems (Polonator), Oxford Nanopore Technology, y les que tán por venir. El preciu de secuenciación reduce un 50% cada dos años y desenrollarase aína (yá ta socediendo) una industria alreduer del nuestro xenoma. Los diagnósticos encontaránse más en software, que ye más barato qu'un médicu, al empar qu'esporpolla la nanotecnoloxía convirtiendo la fabricación nuna industria de la información.

solliñar los factores xenéticos que predisponen o provoquen delles enfermidades y permitirá'l deseño personalizáu de medecines, maximizando la efectividá y minimizando los efectos secundarios.

L'éxitu de los proxectos de secuenciación del xenoma entamaos en 1986 apurre'l mayor recursu intelectual na historia la bioloxía. De magar qu'en xuno del 2000 s'anunciaran los primeros borradores de la secuencia xenómica de la especie humana publicaos en febrero del 2001, hasta que se remata la xera nel 2004. Un preséu que ye l'antepar de la medecina del futuru, los tratamientos empíricos darán pasu a terapias basaes nuna taxonomía molecular de la enfermedá (recetaránse medecines más eficaces diseñaes pa un perfil xenéticu específicu, reduciéndose los efectos secundarios). En despachando'l proxectu del xenoma humano, fiensu científicu que nos ta empobinando a un meyor entendimientu de la bioloxía y la enfermedá, los científicos afayámonos énte l'empiezu d'un camín por derromper. Nun abasta con tener les instrucciones, tenemos qu'entender qué nos fai humanos<sup>38</sup>

Si qu'así, nun hai qu'escaecer cuestiones de cullá l'ámbitu científicu, como qué lleis tendrán qu'abellugar a la población de posibles abusos d'esa información<sup>39</sup>, un retu pa la sociedá nos años vinientes. Nesa mesma cerimonia de presentación, Tony Blair recordaba dende Downing Street eses cuestiones morales y étiques qu'esconsoña'l proxectu.

Compartimos toos la obligación de garantizar que la propiedá común del xenoma humano sía usada llibremente pal bien de la humanidá (...). La

<sup>38</sup> *Xenómica...* (*ibid.*, páx. 13).

<sup>39</sup> El mesmu Clinton falaba unos díes primero (14 de marzu del 2000) d'esta manera: «L'esfuerzu pa descifrar el xenoma humano... va ser l'avance científicu del sieglu —seique de tolos tiempos—. Tenemos la responsabilidad d'asegurar que cualquier beneficiu d'estes investigaciones pioneres tea al algame de tolos seres humanos». Anque al tiempu había más de 2.000 patentes aprobaes pola oficina de patentes americana (*USPTO*) con millones de patentes pendientes d'aprobación. Velequí la importancia del consorciu internacional énte la estratexa comercial que garantizó l'accesu de baldre ensin restricciones a la comunidá científicu d'esti afayu singular. Nos EUA, de magar l'año 2008, una llei (*Genetic Information Nondiscrimination Act, Public Law 110-223*) evita la discriminación por razones xenétiques.

información xenética tien que valer pa tresformar la medecina ensin invadir la privacida individual abusando d'ella.<sup>40</sup>

Y Clinton aporfiaba nello, «Hemos garantizar que la información xenética nun se pueda usar pa estigmatizar o discriminar un individu o grupu»<sup>41</sup>, volviendo a sorrayar la importancia del momentu aína: «Güei tamos descubriendo la llingua na que Dios crió la vida»<sup>42</sup>.

Jim Watson dicía esi mesmu día que'l «códigu xenéticu representa'l manual d'instrucciones de la vida humana», prediciendo que «diba revolucionar la sociedad de la mesma manera que la imprenta de Gutenberg [velequí una comparanza bien corriente, arriendes de la referencia a la esñizadura del átomu]. De magar la imprenta, hebo una explosión al haber más xente con accesu a la información»<sup>43</sup>.

Conocer la información almacenada nel noyu de les células humanas, al empar que la información atropada pa otres especies, tien que nos afalar a dar un pasu alantre, permitiéndonos ser quien a dar cola solución pa munches enfermedaes, caracterizando los mecanismos heteroxenios del cáncer, que sigue afectando a millones de persones. Estos «llibros de la vida», estes instrucciones, serán, yá van siendo, la zapata pa la bioloxía d'esti mileniu que tamos acabante d'estrenar.<sup>44</sup>

<sup>40</sup> «We all share a duty to ensure that the common property of the human genome is used freely for the common good of the human race (...) Genetic information should be used to transform medicine, not abused (...) to invade individual privacy».

<sup>41</sup> «We must guarantee that genetic information cannot be used to stigmatize or discriminate against any individual or group».

<sup>42</sup> «Today, we are learning the language in which God created life». La única manera en que la ciencia podía aceptar una afirmación especulativa d'esti calter yera proponiendo una narración evolutiva qu'encaxara la teoloxía con dellos elementos clásicos: hai dellos científicos que proponen una solución na que Dios s'enfota na selección natural pa facer el llabor criativu.

<sup>43</sup> «The genetic code represents the instruction book for human life (...) it would revolutionize society as much as Gutenberg's printing press. After the printing press, there was an explosion; more people could have information».

<sup>44</sup> *Ibid.*, páx. 14.

Les promeses arreyaes a esti avance científicu, de mano, arro-xaron borraya a cuestiones venceyaes al usu d'esta información xenética. Políticos y científicos insten a una regulación qu'evite que les aseguradores, o les empreses puedan discriminar por cuenta d'una predisposición a xufrir delles enfermedaes. Lo importante ye que la xente tea informao y, siendo francos a la de falar del porgüeyu pa la humanidá, les decisiones tomaes tendrán xacíu.

Una de les característiques fundamentales de los descubrimientos científicos ye la revolución nel pensamientu qu'acompaña l'adquisición d'un *corpus* de datos nuevu. L'astronomía basada en satélites valtiónos, na década postrera, les ideas más precioses de cosmología, sobremanera no que cinca al tamañu, dinámica y composición del Universu.

De la mesma manera, la converxencia ente nueves ideas teóriques n'evolución xunta l'ádene de datos xenómicos que nos vien, van alteriar dafecho la nuestra comprendoria de la biosfera, y provocarán, dexuro, una revisión de conceptos como'l d'especie, organismu y evolución. (...) Un averamientu interdisciplinar qu'algama fenómenos colectivos, va reemplazar el reduccionismu molecular que dominó la bioloxía del sieglu xx.<sup>45</sup>

## ¿Qué ye un xenoma?

Un xenoma codifica la información necesaria pa mantener la organización d'un organismu vivu en forma de moléculas de DNA.

<sup>45</sup> «One of the most fundamental patterns of scientific discovery is the revolution in thought that accompanies a new body of data. Satellite-based astronomy has, during the past decade, overthrown our most cherished ideas of cosmology, especially those relating to the size, dynamics and composition of the Universe.

Similarly, the convergence of fresh theoretical ideas in evolution and the coming avalanche of genomic data will profoundly alter our understanding of the biosphere —and is likely to lead to revision of concepts such as species, organism and evolution. (...) [The] molecular reductionism that dominated twentieth-century biology will be superseded by an interdisciplinary approach that embraces collective phenomena». N. Goldenfeld y C. Woese «Biology's Next Revolution» (2007) *Nature* 445: 25 369.

De magar se secuenció'l primer xenoma d'un microbiu, los 5.375 nucleótidos del bacteriófagu  $\Phi$ X174<sup>23</sup>, siguieron munchos más xenomes. La primer bacteria despáchase en 1995 de la que se publica la secuencia d'*Haemophilus influenzae*<sup>46</sup>. Dende entós, despacháronse cientos de xenomes. Poro, precisamos de formes d'almacenar esta información (xunta les secuencies de proteínes) en bases de datos públiques. La primera entamóla l'EMBL en Heidelberg (Alemaña) en 1980. Trátase de la primer base de datos de nucleótidos, y d'ehí surdió l'EBI en 1992. Nos EUA, Los Alamos National Laboratory entama GenBank en 1982.

### I. El carreru que nos llevó hasta'l proxectu xenoma humano

William Harvey (1578-1657) tien sonadía pol descubrimientu de la dinámica de la circulación sanguínea, pero tamién propunxo una forma nueva de ver la contribución d'homes y muyeres na descendencia. Nesa teoría propón qu'entrambos los dos, óvulos y esperma, contribuin *ex ovo omnia*, propuesta que publica n'*Exercitationes de generatione animalium* (1651).

Nel sieglu XVII Caspar Friedrich Wolff (1734-1794), observando embriones de pita, comprueba que los componentes del pitín nun tán preformaos, como dicía Aristóteles (384-322 a. C.), sinón que taben indiferenciaos, como dixerá Harvey un sieglu primero.

Rudolph Virchow (1821-1902) defende que les célules canceroses remanecen de célules del cuerpu, y non de xeneración espontáneo, d'acorde col aforismu *omnis cellula e cellula* (esto ye, que les célules divídense pa dar célules nueves). P'hacia 1880 la información hereditaria ta más o menos localizada n'elementos intracelulares visibles na mitosis, los *chromosomes* (el nome ye porque tiñien de forma selectiva), y rescampa'l fechu de que toles célules somátiques d'una especie tienen el mesmu númberu, mentres que los gametos son haploides (esto ye, tienen namás la mitá de cromosomes).

August Friedrich Leopold Weisman (1834-1915) y Theodor Boveri (1862-1915) cuiden que la *nucleína* qu'aisllara Johann Friedrich Miescher (1844-

<sup>46</sup> R. D. Fleischmann *et al.* (1995) «Whole-genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus influenzae* Rd.» *Science* 269: 496-512. Ver nota 56.

1895) ye la sustancia hereditario. Gregor Johann Mendel (1822-1884) introduz el conceptu d'unidaes discretas d'heriedu<sup>47</sup> (llamó *merkmale* lo qu'anguaño conocemos como xenes). Contemporanios del monxu moravu foron Charles Robert Darwin<sup>48</sup> (1809-1882) y Alfred Russel Wallace (1823-1913) que formulen de manera independiente una teoría de la evolución.

Tamos énte'l nacimientu de la xenética. Yá nel sieglu xx, Walter Stanborough Sutton (1877-1916) y Boveri reconocen al tiempu el paralelismu ente cromosomes y xenes (entá limitaos al ámbitu teóricu) proponiendo la teoría cromosómica del heriedu. Dende esti momentu entramos de capitón na xenética clásica con Thomas Hunt Morgan (1866-1945), Hermann Joseph Müller (1890-1967) y Alfred Henry Sturtevant (1891-1970) cola mosca *Drosophila melanogaster* de protagonista.

Anque se conocíen dellos xenes, en 1940 sigúen siendo un conceptu abstractu, nun se sabía qué facien o de qué taben fechos. Ensin duldes hebo della espiculación como l'asociación ente'l color de la pelame del mur y l'acción de distintos xenes que propunxera Lucien Cuénot (1866-1951), o la desplicación pa l'alcaptonuria, basada na falta d'una enzima nuna reacción metabólica, d'Archibald Edward Garrod (1857-1936). Pero habrá qu'aguardar a que Georges Wells Beadle (1903-1989) y Edward Lawrie Tatum (1900-1975) demuestren la conexón ente xenes y metabolismu:

Lo que pasó en xenética na última década [esta obra públicase en 1966, polo tanto tamos falando de los años cincuenta del sieglu pasáu] fo'l descubrimientu d'una llábana Rosetta. La llingua desconocida yera la molecular del DNA. La ciencia ye a traducir unos pocos mensaxes escritos en DNA no al llinguaxe químicu del sangre, güesu, nervios y músculu. Tamién se podía dicir que'l desciframientu del códigu del DNA arreveleó la posesión d'una llingua más antigua que los xeroglíficos, una llingua tan vieya como la vida. Una llingua que ye'l llinguaxe más vivo, mesmo si les lletres son invisibles y les palabres tán enterraes no más fondo de les célules del nuestro cuerpu.<sup>49</sup>

<sup>47</sup> Un retratu repasando'l llabor de Mendel, en *Biología: una historia de futuru* (Trabe, 2000), páxs. 55-59, cola traducción de la obra *Experimentu con híbridos vexetales*, páxs. 161-228.

<sup>48</sup> Un retratu de Charles Darwin, na mesma obra (*ibid.*, páxs. 61-66).

<sup>49</sup> G. W. Beadle y M. Beadle (1966) *The Language of Life. An Introduction to the Science of Genetics* Doubleday, Nueva York: «What has happened in genetics during the past decade has been the discovery of a Rosetta stone. The unknown language was the molecular one of DNA. Science can now translate at least a few messages written in DNAese into the chemical language of blood and bone and nerves



En pasando la Segunda Guerra Mundial, van afinando les ferramientes y granando'l conocimientu de los procesos celulares: François Jacob (naciu 1920), Joshua Lederberg (1925-2008), Jacques Lucien Monod<sup>50</sup> (1910-1976) y Élie Léo Wollman (n. 1917) trabayen cola bacteria *Escherichia coli*. Max Delbrück (1906-1981), Alfred Day Hershey (1908-1997) y Salvador Edward Luria (1912-1991) trabayen con virus.

James (Jim) Dewey Watson (n. 1928) y Francis Harry Compton Crick (1916-2004) proponen la icónica estructura en doble héliz pa la molécula de DNA<sup>51</sup> basándose nel llabor, ente otros, d'Erwin Chargaff (1905-2002), Rosalind Franklin (1920-1957) y Maurice Hugh Frederick Wilkins (1916-2004). En teniendo'l soporte físicu, el retu taba en dar col códigu.

Herbert Wayne Boyer (n. 1936) y Stanley Norman Cohen (n. 1935) entamen la era del DNA recombinante, permitiendo la manipulación xenético de les célules. Boyer diba acabar siendo'l primer millonariu de la era xenómica, al fundar en 1976 la empresa Genentech Inc. pa explotar esta tecnoloxía<sup>52</sup>.

Allegándonos a la secuenciación del xenoma, Leroy Hood<sup>53</sup> (n. 1938) desenvuella'l secuenciador automáticu en 1986, basándose nes técniques de Fred Sanger (n. 1918) y Walter Gilbert (n. 1921).

L'apaición de la secuenciación de DNA y el so impactu na investigación, implicó una transición nel conceptu d'información xenética a partir d'un mensaxe

---

and muscle. One might also say that the deciphering of the DNA code has revealed our possession of a language much older than hieroglyphics, a language as old as life itself. A language that is the most living language of all - even if its letters are invisible and its words are buried deep in the cells of our bodies» (páx. 207).

<sup>50</sup> Monod mándase de la teoría de la información nel modelu del operón, onde inclui la retroalimentación (*feedback*) pa regular la represión o inducción d'una enzima. Hai tou un capítulu na so obra *Le hasard et la nécessité* (Editions du Seuil, 1970) onde atropa les sos reflexones filosófiques y epistemolóxicques, na qu'introduz la cibernética en bioloxía: *Cybernétique microscopique*.

<sup>51</sup> Una traducción n'asturiano del artículu de 1953, en «Estructura molecular de los ácidos nucléicos» (*Biología...*, *op. cit.*, páxs. 229-234).

<sup>52</sup> Podiémos dicir que'l cumal d'esta tecnoloxía foi la clonación de la oveya Dolly (1996-2003) nel Roslin Institute. I. Wilmut et al. (1997) «Viable Offspring Derived from Fetal and Adult Mammalian Cells» *Nature* 385: 810-813.

<sup>53</sup> Afirma en 1992 (a los dos años d'entamar el HGP): «D'esta miente, la medecina va pasar de ser reactiva (curando pacientes enfermos) a una medecina preventiva (faciendo que la xente siga sano)». «Biology and Medicine in the Twenty First Century» en *The Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project* qu'editaben D. J. Kelves y L. Hood, Harvard University Press, páx. 158.

con instrucciones pa ensamblar proteínes, al d'un textu escritu nuna secuencia nucleotídica. Entrambes les dos ideas, a pesar de ser complementaries, centra-ron l'atención de los científicos de forma sucesivo, pasando aduces del códigu xenéticu nos años setenta a otres investigaciones sobre expresión xenética pa dar cola manera de determinar y remanar les secuencies de DNA. La transición de mensaxe a textu nun influi namás nos programes d'investigación, sinón tamién nes técniques inventaes. Nesti contextu, la secuenciación y el software alre- dor d'ello son exemplos de la nueva concepción del DNA como un textu.<sup>54</sup>

J. Craig Venter<sup>55</sup> (n 1946), de la que trabayaba nel National Institute of Neurological Disorders and Stroke, describe un métodu p'acelerar el descu- brimientu de xenes, basándose na producción d'*etiquetes* (EST o *Expressend Sequence Tags*) que permitien escucar na función de xenes al tiempu que los localizaba nel xenoma. Tamos falando d'unos años nos que namás un piñu xenes taben identificaos y localizaos nel xenoma. En dexando'l NIH, Ven- ter funda TIGR (The Institute for Genome Research) y despacha'l xenoma d'*Haemophilus influenzae*<sup>56</sup>, una bacteria con 1,8 millones de bases (diez veces mayor que cualquier xenoma viral secuenciao hasta la fecha). Y yá nos zam- puxamos dafecho na era xenómica.

Cola secuenciación de diferentes xenomes, somos testigos d'una explosión d'información sin oldéu na historia de la bioloxía. Nesi DNA<sup>57</sup> hai una cantidá descomanada d'información codificada

<sup>54</sup> Freeman Dyson (2007) «Our Biotech Future» *The New York Review of Books* 54 (12): «The emergence of DNA sequencing and its subsequent impact in biological research implied a transition in the concept of genetic information from that of a message with instructions to assemble proteins to that of a text written in a sequence of nucleotides. Both ideas, despite being complementary, successively focused the attention of scientists, who since the 1970s progressively shifted from the genetic code and other research on gene expression to finding means for determining and handling DNA sequences. The transition from message to text influenced not only the research agendas, but also the techniques devised by scientists. In this context, sequencing and its associated software were examples of the new text-like conception of DNA».

<sup>55</sup> Gallardonáu xunta Sir John Sulston col Premiu Príncipe d'Asturies d'Investigación Científica y Técnica l'año 2001.

<sup>56</sup> Ver nota 46.

<sup>57</sup> Un miligramu de DNA puede almacenar tanta información como 1 millón de CDs y procesar trillones d'operaciones al tiempu. Los d'ordenadores de DNA nos que'l DNA sustitui al silicio, básense nesto, empleguen molécules en cuenta de carga llétrico travesando'l silicio, dalgo que yera ciencia ficción hasta 1994,

d'una manera mui compacta, al tiempu que ye a replicase pa facer copies idéntiques<sup>58</sup> (sacantes dellos errores que se producen de xemes en cuando nel procesu, conocíos como mutaciones). Descifrar esa información ye lo que se fai de la que se secuencia un xenoma: desurdir la secuencia, la llista de bases químiques que codifiquen la información pa dar un paisanu (una pita, una ballena o una figal). Los distintos tipos celulares vien en determinaos polos procesos bioquímicos que regulen l'actividá de los xenos. Hasta'l momentu, l'análisis centróse nes rexones responsables de codificar proteína, pero estudios recientes (talo qu'ENCODE, ver CUADRU III) sorrayen la necesidá d'enganchar esta estratexa. Vamos char un poco lluz sobre esti asuntu nel apartaz entituláu «La “materia escuro” de la célula». Anque, como vamos ver, ye l'empiezu namás; l'enquiz ta na interpretación d'esos datos.

Localizar tolos xenos que s'expresen (...) independientemente de si conocemos la función o non, la secuenciación d'estos xenos con intrones, y obtener la so secuencia ye pa munchos “el camín a seguir”. El mapa definitivu, la secuencia, ye como una llábana Rosetta cola que podemos traducir la complexidá de la expresión xenética nel desarrollu y interpretar los mecanismos xenéticos de la enfermedá. Pa esta disciplina que secuencia y localiza (incluyendo l'análisis de la información) adoptemos el nome de XENÓMICA.<sup>59</sup>

quando Leonard M. Adleman resolvió un problema matemáticu (el camín hamiltonianu) nun tubu d'ensayu con DNA. «Molecular Computation of Solutions To Combinatorial Problems» *Science* 266: 1.021-1.024.

<sup>58</sup> Una aplicación de la teoría de la información suxer que, en cuenta del paradigma de la replicación, había emplegase ún de rexeneración basada nes propiedaes de corrección d'errores del xenoma. G. Battail (2008) «Information Theory and Error-correcting Codes in Genetics and Biological Evolution» páxs. 299-345 n'*Introduction to Biosemiotics: The New Biological Synthesis*, coordináu por M. Barbieri, Springer.

<sup>59</sup> V. McKusick y F. Ruddle (1987) «Editorial: A New Discipline, A New Name, A New Journal» *Genomics* 1: 1, nel nacimientu d'esta publicación. «Mapping all expressed genes... regardless of whether their function is known, sequencing these genes together with their introns, and sequencing out from these is seen by many as 'the way to go'. The ultimate map, the sequence, is seen as a Rosetta stone from which the complexities of gene expression in development can be translated and the genetic mechanisms of disease interpreted. For the newly developing discipline of mapping/sequencing (including analysis of the information) we have adopted the term GENOMICS».

De la que se publica'l borrador del nuestro xenoma nel 2001, namás tenemos los borradores de la secuencia del dieldu *Saccharomyces cerevisiae*<sup>60</sup>,<sup>61</sup> del cocu microscópicu *Caenorhabditis elegans*<sup>62</sup>, de la mosca la vinagre *Drosophila melanogaster*<sup>63</sup>, d'una planta, l'*Arabidopsis thaliana*<sup>64</sup>, y d'un de los cromosomes del parásitu de la malaria *Plasmodium falciparum*<sup>65</sup>. Arriendes d'ello, tenemos la secuencia completa d'unos 30 microorganismos, ente ellos *Escherichia coli*<sup>66</sup> y *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>67</sup>

Centrándonos na historia de la xenética de la nuestra especie, el primer xen clonóse l'año 1977 y hebo d'aguardar 22 años primero de tener la secuencia del primer cromosoma<sup>68</sup>. En ficies d'algamar l'obxectivu caberu, la secuencia completa del nuestro xenoma, aceleróse'l ritmu na marcación del *Human Genome Project* (HGP)<sup>69</sup> a <sup>92</sup> de la que falo.

<sup>60</sup> A. Goffeau et al. (1996) «Life with 6000 Genes» *Science* 274: 546-567.

<sup>61</sup> V. Wood et al. (2001) «A Re-annotation of the *Saccharomyces cerevisiae* genome» *Comparative and Functional Genomics* 2: 143-154.

<sup>62</sup> The *Caenorhabditis elegans* Sequencing Consortium (1998) «Genome Sequence of the Nematode *C. elegans*: A Platform for Investigating Biology» *Science* 282: 2012-2018.

<sup>63</sup> E. W. Myers et al. (2000) «A Whole-genome Assembly of *Drosophila*» *Science* 287: 2.196-2.204.

<sup>64</sup> Arabidopsis Genomics Initiative (2000) «Analysis of the Genome Sequence of the Flowering Plant *Arabidopsis thaliana*» *Nature* 408: 796-815.

<sup>65</sup> M. J. Gardner et al. (2002) «Genome Sequence of the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*» *Nature* 419: 498-511.

<sup>66</sup> F. R. Blattner et al. (1997) «The Complete Genome Sequence of *Escherichia coli* K-12» *Science* 277: 1.453-1.474.

<sup>67</sup> S. Cole et al. (1998) «Deciphering the Biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the Complete Genome Sequence» *Nature* 393: 537-544.

<sup>68</sup> I. Dunham et al. (1999) «The DNA Sequence of Human Chromosome 22» *Nature* 402: 489-495.

<sup>69</sup> I. Dunham et al. (2004) «The DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 13» *Nature* 428: 522-528.

<sup>70</sup> R. Heilig et al. (2003) «The DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 14». *Nature* 421: 601-607.

<sup>71</sup> L. Hillier et al. (2003) «The DNA Sequence of Human Chromosome 7» *Nature* 424: 157-164.

<sup>72</sup> A. J. Mungall et al. (2003) «The DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 6» *Nature* 425: 805-811.

<sup>73</sup> P. Deloukas et al. (2004) «The DNA Sequence and Comparative Analysis of Human Chromosome 10» *Nature* 429: 375-381.

del HGP, refiérome al esfuerso internacional qu'entamó n'otubre del año 1990 y despachó'l borrador de la secuencia del xenoma humano

<sup>74</sup> P. Deloukas *et al.* (2001) «The DNA Sequence and Comparative Analysis of Human Chromosome 20» *Nature* 414: 865-871.

<sup>75</sup> J. E. Collins *et al.* (2003) «Reevaluating Human Gene Annotation: A Second-generation Analysis of Chromosome 22» *Genome Research* 13 (1), 27-36.

<sup>76</sup> S. J. Humphray *et al.* (2004) «DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 9» *Nature* 429: 369-374.

<sup>77</sup> M. Ross *et al.* (2005) «The DNA Sequence of the Human X Chromosome» *Nature* 434: 325-337.

<sup>78</sup> H. Skaletsky *et al.* (2003) «The Male-specific Region of the Human Y Chromosome is a Mosaic of Discrete Sequence Classes» *Nature* 434: 825-837.

<sup>79</sup> I. Dunham *et al.* (2004) «The DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 13» *Nature* 428: 522-528.

<sup>80</sup> Grimwood *et al.* (2004) «The DNA Sequence and Biology of Human Chromosome 19» *Nature* 428: 529-535.

<sup>81</sup> Grimwood *et al.* (2004) «The DNA Sequence and Biology of Human Chromosome 19» *Nature* 428: 529-535.

<sup>82</sup> C. Nusbaum *et al.* (2005) «DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 18» *Nature* 437: 551-555.

<sup>83</sup> S. J. Humphray *et al.* (2004) «The DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 9» *Nature* 429: 369-375.

<sup>84</sup> J. Schmutz *et al.* (2004) «The DNA Sequence and Comparative Analysis of Human Chromosome 5» *Nature* 431: 268-274.

<sup>85</sup> J. Martin *et al.* (2004) «The Sequence and Analysis of Duplication-rich Human Chromosome 16» *Nature* 432: 988-994.

<sup>86</sup> C. Nusbaum *et al.* (2006) «DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 8» *Nature* 439: 331-335.

<sup>87</sup> M. C. Zody *et al.* (2006) «Analysis of the DNA Sequence and Duplication History of Human Chromosome 15» *Nature* 440: 671-675.

<sup>88</sup> S. E. Scherer *et al.* (2006) «The Finished DNA Sequence of Human Chromosome 12» *Nature* 440: 346-351.

<sup>89</sup> T. D. Taylor *et al.* (2006) «Human Chromosome 11 DNA Sequence and Analysis Including Novel Gene Identification» *Nature* 440: 497-500.

<sup>90</sup> D. M. Muzny *et al.* (2006) «DNA Sequence of Human Chromosome 17 and Analysis of Rearrangement in the Human Lineage» *Nature* 440: 1.045-1.049.

<sup>91</sup> D. M. Muzny *et al.* (2006) «The DNA Sequence, Annotation and Analysis of Human Chromosome 3» *Nature* 440: 1.194-1.198.

<sup>92</sup> S. G. Gregory *et al.* (2001) «The DNA Sequence and Biological Annotation of Human chromosome 1» *Nature* 411: 315-321.

nel 2003<sup>93,94</sup> (CUADRU II). Arriendes de determinar la secuencia completa d'esos 3.000 millones de bases nucleotídiques de DNA del nuestro xenoma, secuenciáronse n'estudios paralelos *Escherichia coli* y mur<sup>95</sup>, apurriendo los axustes precisos a les ferramientes que diben xestionar la d'información xenerada<sup>96</sup>. Nun voi discutir equí les dos estratexes de secuenciación, la del proxectu públicu, HGP, y la de Celera, que traté con detalle dayures<sup>97</sup>.

Pero la xera nun termina ehí: siguen pingando les secuencias de distintos xenomes<sup>98</sup>, organismos emplegaos en llaboratoriu como l'aguarón<sup>99</sup>, primates como'l chimpancé<sup>100</sup>, gorila, orangután o macacu rhesus<sup>101</sup>, siendo a comparalos col nuestro xenoma en cata

<sup>93</sup> International Human Genome Sequencing Consortium (2001) «Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome» *Nature* 409: 860-921; y International Human Genome Sequencing Consortium (2004) «Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome» *Nature* 431: 931-945.

<sup>94</sup> Fuera del HGP, la empresa Celera publica J. C. Venter et al. (2001) «The Sequence of the Human Genome» *Science* 291: 1.304-1.351.

<sup>95</sup> Mouse Genome Sequencing Consortium (2002) «Initial Sequencing and Comparative Analysis of the Mouse Genome» *Nature* 420: 520-62.

<sup>96</sup> Pa ilustrar la velocidá alubante asociada a la bioinformática, podemos dicir qu'en 1980 ensamblar 12.000 nucleótidos llevaba un añu; en 1996, venti minutos; y en 1999, menos d'un minutu... L'añu 2004, el llaboratoriu de Venter secuenciaba 100 millones de nucleótidos al día.

<sup>97</sup> *Xenómica...* (op. cit., páxs. 18, 21 y 25-26). El llabor de Sir John Sulston y otros aseguró que la mayoría de los datos del xenoma humano sían d'accesu llibre. Lo que se fai notar na publicación del xenoma humano, chiscada con docenes d'artículos que yá emplegaban esos datos, dalgo novedoso en ciencia (lo normal ye que naide nun conoza los datos primero del so publicamientu).

<sup>98</sup> Namás unos 300 xenos de los venti mil que tenemos, son exclusivos de nuestro, esto ye, nun tienen equivalente nel mur. Un 85% de los xenos ente les dos especies son idénticos. Por exemplu, a la de comparar la versión humana del célebre xen FOXP2 y la del mur, vemos que s'estremen en tres aminoácidos namás. *Xenómica...* (op. cit., páx. 65)

<sup>99</sup> R. A. Gibbs et al. (2004) «Genome Sequence of the Brown Norway Rat Yields Insights into Mammalian Evolution» *Nature* 428: 493-521.

<sup>100</sup> The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium (2005) «Initial Sequence of the Chimpanzee Genome and Comparison with the Human Genome» *Nature* 437: 69-87.

<sup>101</sup> Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium (2007) «Evolutionary and Biomedical Insights from the Rhesus Macaque Genome» *Science* 316: 222-234.

d'elementos únicos. L'arroz<sup>102</sup>, otru cocu microscópicu, *Caenorhabditis briggsae*<sup>103</sup>, otra mosca, *Drosophila pseudoobscura*<sup>104</sup>... Estos y otros proxectos nos que tamos trabayando, tán arrevelando información de cómo s'organicen los xenomes, incluyendo dellos afayos inesperaos que faen estas investigaciones interesantes pordemás<sup>105,106</sup> (FIGURA I).



FIGURA I. De la que se despachen los distintos xenomes, les revistas científiques foron publicándolo.

<sup>102</sup> J. Yu *et al.* (2002) «A Draft Sequence of the Rice Genome (*Oryza sativa* L. ssp. *indica*)» *Science* 296: 79-92; y S. A. Goff *et al.* (2002) «A Draft Sequence of the Rice Genome (*Oryza sativa* L. ssp. *japonica*)» *Science* 296: 92-100.

<sup>103</sup> L. D. Stein *et al.* (2003) «The Genome Sequence of *Caenorhabditis briggsae*: A Platform for Comparative Genomics» *PLoS Biol.* 1 (2): E45.

<sup>104</sup> S. Richards *et al.* (2007) «Comparative Genome Sequencing of *Drosophila pseudoobscura*: Chromosomal, Gene, and Cis-element Evolution» *Genome Research* 15: 1-18.

<sup>105</sup> ENCODE Project Consortium (2007) «Identification and Analysis of Functional Elements in 1% of the Human Genome by the ENCODE Pilot Project» *Nature* 447: 799-816.

<sup>106</sup> M. B. Gerstein *et al.* (2007) «What Is a Gene, Post-ENCODE? History and Updated Definition» *Genome Research* 17 (6): 669-681.

Ye un poco engañoso falar del xenoma humano. Ún de los fechos más constantes d'a diario ye lo diferentes que somos unos d'otros. Anque na sorprendente uniformidá del xenoma (un cambeo por cada mil nucleótidos) podemos ver cómo medró nun chisgu una población de 10.000 persones analayando per África. La pérdiga de variabilidad xenética qu'esto implica tien implicaciones na medicina xenético.

Les diferencies qu'alcontramos nun xenoma *consenso*, nun permiten capturar, por definición, la bayura d'información nel xenoma real, na estructura atómica de les moléculas de DNA. El xenoma ta endolcao en nucleosomes, que s'emblaguen dando otra estructura que llamamos *cromatina*, y esti empaquetamientu afecta, anque nun sabemos bien cómo, a les propiedaes biolóxiques qu'intentamos pescanciar. La expresión de los xenes, el destín de les célules y el xorrecimientu celular.

La secuencia d'esti xenoma obtúvose de DNA de 13 individuos anónimos de distintos grupos étnicos<sup>107</sup>, mentres que la secuencia de Celera remanez de cinco individuos<sup>108</sup> (agora sabemos que la mayoría d'ello correspuende a J. Craig Venter). Les escasas diferencies observaes (namás tres millones ente individuos o un 0,2% del xenoma, siendo mayor la diferencia ente individuos qu'ente grupos étnicos) prueba que «nun hai base científica pal conceptu de raza»<sup>109</sup>. Nesti mesmu sen exprésase Luigi Luca Cavalli-Sforza<sup>110</sup>.

<sup>107</sup> Recoyéronse muestres de muncha xente, anque namás s'usaron delles en ficies de garantizar l'anonimatu, nun se sabe cuáles. Había donantes europeos, africanos, americanos y asiáticos.

<sup>108</sup> Arriendes de Craig Venter, los otros donantes del sangre d'onde s'extrayó'l DNA foron otru paisanu blancu, una muyer asiática, otra hispana y una muyer prieta.

<sup>109</sup> «What we've shown is the concept of race has no scientific basis».

<sup>110</sup> En setiembre de 1996 na Universidá Tuskegee d'Alabama celebróse una conferencia pa discutir el Proxectu Xenoma Humano: «Considerando les diferencies ente dos individuos de la mesma población, tenemos un 85% aproximao de la diferencia qu'habiemos alcontrar de garrar dos individuos de tol mundu al azar. Lo que puede significar: (1) La diferencia ente individuos ye la mayoría de la variación;



## II. Una cronoloxía del *Human Genome Project* <sup>111</sup>

Hasta los años sesenta del sieglu pasáu, les técnicas pa localizar xenes yeren rudimentaries. Nos años setenta entamen a apaecer los primeros mapas xenéticos, basaos na observación de cromosomes (con un poco suerte, podía axustase la posición d'un xen dentro d'un marxe de millones de nucleótidos). Pali que pali, nos años ochenta, concluyóse que ya tenemos la tecnoloxía afayadiza pa encarar la xera.

**1984** N'aviento d'esti año preséntense les primeres propostas pa un HGP (con un presupuestu de 3.000 millones de dólares).

**1986** Charles DeLisi (Department of Energy, DOE) quier dar usos nuevos al Los Alamos National Laboratory de la qu'esfrez la Guerra Frío (fuera la sée del *Proxectu Manhattan*).

**1987** El DOE presenta la *Human Genome Initiative* al Congresu, y los NIH escomienzen a financiar proxectos nesti sen.

**1988** National Research Council encamienta nun informe un programa pa secuenciar el xenoma humano y celébreñse sesiones nel Congresu nesí sen.

**1990** (DOE/NIH) *Understanding Our Genetic Inheritance* entama'l *proxectu coordináu* siguiendo'l carreru del informe de 1988 (OTA/NRC) onde se debuxen los primeros cinco años del proxectu qu'había secuenciar el xenoma.

Presupuestu de 200 millones de dólares añales. Hai un reconocimientu específicu de cuestiones acullá la ciencia, no que toca a bioética, lexislación y impactu social.

---

(2) la diferencia ente poblaciones, races y continentes son mui pequeñes. El restu, esi 15%, ye unes seis veces menos de la qu'hai ente dos individuos al azar o, siacasu, nuna población mui pequeño (85%). Ente usté y el tenderu hai de media una variación cásiqye tan grande como la qu'hai ente usté y un individu cualquiera del mundu. Esa persona puede ser d'África, de la China o un aborixe australiano». Na páxina 55 de la obra *Plain Talk About the Human Genome Project* (1997), edición coordinada por E. Smith y W. Sapp, Tuskegee University.

<sup>111</sup> J. D. Watson y E. Jordan (1989) «The Human Genome Program at the National Institutes of Health» *Genomics* 5: 654-656.

**1992** Mapa de lligamientu<sup>112</sup> de resolución baxa.

**1994** Mapa xenéticu (xenoteques).

**1995** Xenoma d'*Haemophilus influenzae*<sup>54</sup> y *Mycoplasma genitalium*<sup>113</sup>.

**1996** Pautu de Les Bermudes (el xenoma nun puede ser propiedá d'una persona o d'un país). Toles secuencies de 2.000 nucleótidos o más, tienen que se facer públiques en menos de 24 hores. Velequí cómo s'impidió que naide fuera a patentar el xenoma humano.

Secuenciación de BACs (bacterial artificial chromosomes o cromosomes artificiales de bacteria).

Xenoma de *Saccharomyces cerevisiae*<sup>61,61</sup>.

**1997** (NHGRI) Secuenciamientu d'*Escherichia coli*.

**1998** Secuencia de *Caenorhabditis elegans*<sup>62</sup> y *Mycobacterium tuberculosis*<sup>67</sup>.

Celera Genomics (WGS, estimación de 50 millones de dólares pa despachar la xera).

**1999** Despáchase'l primer cromosoma (22)<sup>124</sup>.

**2000** Primer borrador (Celera tien un 90%). Cromosoma 21<sup>124</sup>.

Xenoma d'*Arabidopsis thaliana*<sup>62</sup> y *Drosophila melanogaster*<sup>63</sup>.

**2001** Cromosoma 20<sup>74</sup>. Publicamientu de los borradores en *Science*<sup>94</sup> y *Nature*<sup>93</sup>.

**2002** Xenoma del mur<sup>95</sup> y del arroz<sup>102</sup>.

Entama'l proxectu *HapMap*<sup>114</sup>.

<sup>112</sup> Un mapa físicu que receba marcadores (fienso xenéticos) a lo llargo del DNA, davezo con un conceutu de distancia ente ellos. Dellos exemplos son los mapas físicos, qu'incluin mapas de restricción (onde los fienso son puntos de corte d'enzimes de restricción) y los mapas citoxenéticos (onde los fienso llántense na secuencia d'acorde coles bandes citoxenétiques visibles nel microscopiu).

<sup>113</sup> C. M. Fraser *et al.* (1995) «The Minimal Gene Complement of *Mycoplasma genitalium*» *Science* 271: 397-403.

<sup>114</sup> The International HapMap Consortium (2003) «The International HapMap Project» *Nature* 426: 789-796; l'año 2005, «A Haplotype Map of the Human Genome» *Nature* 437: 1.299-1.320; y, la última actualización, l'año 2007, «A Second Generation Human Haplotype Map of over 3.1 Million SNPs» *Nature* 449: 851-861.

Entama'l proxectu *ENCODE*<sup>115</sup>.

Artículu zarrando ralures en *Nature*.

Aniversariu del artículu de Watson y Crick en *Nature*.

Cromosoma 14<sup>70</sup>, Y<sup>78</sup>, 7<sup>71</sup>, 6<sup>72</sup>.

**2004** Secuenciamientu del xenoma del aguarón<sup>99</sup> y de la pita<sup>116</sup>.

Cromosoma 13<sup>79</sup>, 19<sup>80</sup>, 18<sup>81</sup>, 10<sup>73</sup>, 9<sup>76</sup>, 5<sup>83</sup>, 16<sup>84</sup>.

**2005** Xenoma del chimpancé<sup>100</sup> y del perru<sup>117</sup>.

Cromosoma X<sup>77</sup>, 2<sup>85</sup>, 4<sup>85</sup>.

**2006** *The Cancer Genome Atlas*.

Xenoma del macacu rhesus<sup>101</sup>.

Cromosoma 8<sup>86</sup>, 15<sup>87</sup>, 12<sup>88</sup>, 11<sup>89</sup>, 17<sup>90</sup>, 3<sup>91</sup>, 1<sup>92</sup>.

**2008** Xenoma del ornitorrinco<sup>118</sup>.

**2009** Xenoma de la vaca<sup>119</sup>.

*CCDS*<sup>120</sup>.

Anguaño paez difícil de maxinar la bioloxía ensin lo que conocemos del DNA, pero de la que se publicó l'artículu<sup>51</sup>, en 1953, pre-

<sup>115</sup>The ENCODE Project Consortium (2004) «The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project» *Science* 306: 636-640.

<sup>116</sup> International Chicken Genome Sequencing Consortium (2004) «Sequence and Comparative Analysis of the Chicken Genome Provide Unique Perspectives on Vertebrate Evolution» *Nature* 432: 695-716.

<sup>117</sup> E. F. Kirkness *et al.* (2003) «The Dog Genome: Survey Sequencing and Comparative Analysis» *Science* 301: 1898-1903.

<sup>118</sup> W. C. Warren *et al.* (2008) «Genome Analysis of the Platypus Reveals Unique Signatures of Evolution» *Nature* 453: 175-183.

<sup>119</sup> The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium *et al.* (2009) «The Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution» *Science* 324: 522-528.

<sup>120</sup> K. D. Pruitt *et al.* (2009) «The Consensus Coding Sequence (CCDS) Project: Identifying a Common Protein-coding Gene Set for the Human and Mouse Genomes» *Genome Research* 19 (7): 1.316-1.323.

cisábase bien d'información pa convencer a la comunidá científica, pa xustificar el papel protagonista nel heriedu<sup>121</sup>, en resume, despicar la química del DNA. Watson y Crick inténtenlo de la que falen de «*característiques nueves de considerable interés biolóxico*», na descripción de la xuntura d'hidróxeno ente l'adenina y la timina cola guanina y la citosina. Xuntura que «suxer darreo un mecanismu posible de copia del material xenético». Afondaron nesto al mes n'otru artículu (al que nun se fai muncha referencia na lliteratura científica): «Si qu'así, hastas agora nun se presentó evidencia dala mostrando cómo se podía llevar alantre la operación esencial que rique'l material xenético, p'autocopiase exactamente»<sup>122</sup>.

De la que secuenciamos un xenoma, tenemos que lleer miles de millones de secuencies curties qu'afilvanamos no que se conoz como ensamblaxe (*assembly* n'inglés). Cenciello y fácil consiguir qu'un 99% del xenoma tea en piezuques d'ente 50.000 y 1.500.000 lletres de largor, a nun ser que nos empapicemos con secuencies repetíes nel xenoma (aunque nun son exactamente hermanes, el programa d'ensamblaxe considéralas la mesma secuencia con errores de secuenciación). A la de trabayar con bacteries, los xenes más interesantes, como los qu'apurren resistencia a antibióticos, atopámoslos ente secuencies d'esti calter.

Lloñe queda aquel mes d'abril de 1987 de la que'l Department of Energy recibía la suxerencia d'invertir 1.000.000 millones de dólares na secuenciación

<sup>121</sup> Daquella considerábase que la molécula yera mui simple y creyábase que les proteínes yeren les moléculas a investigar. Una interesante contribución retratando esos años nos qu'espoleta la bioloxía molecular: K. L. Manchester (2008) «Historical Opinion: Erwin Chargaff and His 'Rules' for the Base Composition of DNA: Why Did He Fail to See the Possibility of Complementarity» *Trends in Biochemical Sciences* 33 (2) 65-70.

<sup>122</sup> «Until now, however, no evidence has been presented to show how it might carry out the essential operation required of a genetic material, that of exact self-duplication». J. D. Watson y F. H. C. Crick (1953) «Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid» *Nature* 171: 964-967.

del xenoma humano nos siete años vinientes y aquel 1 d'otubre de 1990 nel qu'entama'l proxectu con 200 millones de dólares añales, en xulio del año 1992 axuntóse'l Wellcome Trust británicu con 95 millones de llibres esterlines y n'otubre de 1993 inaugúrase'l Sanger Centre al sur de Cambridge (enagora rebautizáu como'l *Sanger Institute*), que se fai cargo d'un de los llabores de secuenciación más vultables del consorcio internacional. En mayu de 1998, fúndase Celera con un presupuestu de 300 millones de dólares pa secuenciar el xenoma humano (caduna de les máquines qu'emplegaben pa secuenciar costaba más de 300.000 euros lliendo 4 millones de lletres diaries), a esto, el Wellcome Trust respunde con una inversión adicional de 330 millones de dólares, faciéndose cargu d'una tercer parte de la secuenciación de tol xenoma humano. Pa mayo del 2000 publicárase la secuencia completa d'un cromosoma humanu, el más pequeñu, el cromosoma 22<sup>123</sup> al que siguió'l 21<sup>124</sup> y siguieron munchos más...<sup>125</sup>

Yá daquela, Sir John Sulston<sup>126</sup> reconoz la dificultá inmenso pa traciari la llinia ente la información xenética básica y les innovaciones que remanecen d'esa información que patentarán les empreses en ficies de desenrollar nuevos tratamientos<sup>127</sup>.

Tenemos un xenoma un poco esgorollao, con una intrigante proporción de Gs y Cs (la composición apúrrenos una indicación de la densidá de xenes) qu'oscilen dende'l 30% al 50% en distintes rexones.

### III. Un refileru d'acrónimos y millones n'investigación

**ENCODE.** La enciclopedia d'elementos de DNA (*ENCyclopedia Of DNA Elements*) ye un consorciu internacional qu'entama'l NHGRI (*National*

<sup>123</sup> Ver nota 68.

<sup>124</sup> M. Hattori et al. (2000) «The DNA Sequence of Human Chromosome 21» *Nature* 405: 311-319.

<sup>125</sup> *Xenómica...* (op. cit., páx. 19).

<sup>126</sup> Ver nota 55.

<sup>127</sup> En 1991 identificáranse 2.000 xenes en tol mundu; pa 1995, Venter publica un mapa con 35.000 (munchos d'ellos diben tar dos veces).

*Human Genome Research Institute*) en setiembre del 2003. L'enfotu ye dar con tolos elementos funcionales del xenoma humano. Tien un presupuestu de 23 millones de dólares.

**HapMap.** Catálogu de variación xenética ente distintes poblaciones, nun proxectu nel qu'acomuñen investigadores d'El Xapón, Gran Bretaña, El Canadá, China, Nixeria y EUA. En teniendo'l catálogu de variaciones, interésanos conocer la distribución nes distintes poblaciones (d'ehí que se tean analizando poblaciones africanes, asiátiques y europees) anque ente los obxectivos nun tea dar cola conexón ente variaciones y enfermedá.

**100 Genomes.** Consorciu internacional que ta secuenciando más de mil xenomes de xente de tol mundu, en ficies de retratar la variación relevante dende un puntu de vista médicu del xenoma humano (toles qu'apaezan más d'1% hasta la solera de detección d'un 0,5%). Ensin escaecer l'interés científicu, tamos énte un retu técticu bien interesante: secuenciense más de 8.200 millones de nucleótidos al día, l'equivalente a dos xenomes humanos en 24 hores, y esto hai que lo almacenar en bases de datos p'analizalo. Más información de cullá de los 6 trillones de bases secuenciadas o, lo que ye lo mesmo, más secuencia de lo xenerao nos últimos 25 años (cuenta con un presupuestu d'unos 50 millones de dólares).

De magar esti proxectu tán retueyendo iniciatives rexonales como *Asian 100 Genome Project* (l'Asian Genome Center de Seúl, con 30 millones de dólares de presupuestu), *The Arab Human Genome Project* (Saudi Biosciences va secuenciar 100 xenomes de xente d'Arabia Saudina con un presupuestu de 133 millones de dólares) y, p'acabu, el proxectu *Yanhuang* na China, que cuenta secuenciar 100 chinos y facer un mapa de polimorfismos ente la población chino. Les tecnoloxíes de secuenciación d'altu rindimientu permítennos criar un mapa d'alta resolución del nuestro DNA, identificando variaciones que puedan afectar la nuestra salú.

**CCDS.** Proxectu de coordinación que trata d'identificar la colección de rexones que codifiquen proteína (de mano exclui les UTRs) nel home y el mur. L'obxectivu caberu ye apurrir anotación consistente ente los distintos institutos (*EBI, NCBI, Sanger Institute*) en ficies d'algamar una colección única de xenes, al tiempu qu'ameyoren los procesos d'anotación xenómica.

**ICGC.** (*International Cancer Genome Consortium*) Proxectu internacional que cuenta xenerar análisis d'alta resolución, de mano, d'8 cánceres. Cadún

de los miembros va analizar 500 pacientes. L'objectivu caberu ye extender el proxectu a 50 tipos de cáncer de la que miedra'l número de socios (la Universidá d'Uviéu contribui dientro del apartaz conseñáu a España, estudiando una forma de lleucemia, CLL). Caduna de les estayes, esto ye l'estudiu de cada cáncer, cuenta con un presupuestu de 20 millones de dólares (d'ehí que namás ocho países, Australia, El Canadá, China, España, Francia, Gran Bretaña, La India y El Xapón participen dende l'empiezu). Esti proxectu complementa'l TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) qu'entamara el National Cancer Institute y NHGRI nos EUA, y que tien más de 275 millones de dólares pa estudiar 20 tipos de cáncer.

**ClinSeq.** Proxectu del NHGRI qu'allega les nueves tecnoloxíes de secuenciación al ámbitu médicu, cola ambición de catalizar el desembarcu de la xenómica a la práctica clínica. Van estudiase cardiopatíes en 1.000 individuos (d'ente 45 y 65 años) a lo llargo de diez años (entamó na seronda del 2006), centrándose, de mano, en 219 xenes relacionaos cola aterosclerosis.

## Les arbíes de la xenética

Por razones obvies, munchos de los experimentos que terminen dando medicines nueves nun se pueden ensayar n'humanos. Hai que s'asegurar que les sustancias nun son tóxicas y, pa ello, hai distintes especies que nos permiten dir avanzando del llaboratoriu hasta la práctica clínica. Organismos como bacteries o'l dieldu (*Saccharomyces cerevisiae*) permítenos dir adepreniendo cómo s'estructuren los xenes. Esguilando nel árbol de la vida, llegamos a la célebre mosca la vinagre, *Drosophila melanogaster*, que ye una ferramienta en xenética dende va un sieglu<sup>128</sup>, y permítenos pescanciar los sistemas de señalización que veremos nos vertebraos complexos. Son fáciles de criar en llaboratoriu (nun tarru marmelada podemos tener dellos cientos, y reproducense aína: en menos de diez díes zárrase'l ciclu que va de mosques adultes, güevos, canesbes a mosques).

<sup>128</sup> T. H. Morgan descubre mutantes en 1910. «Sex-limited inheritance in *Drosophila*» *Science* 32: 120-122.

Otres especies como'l mur o l'aguarón, permítennos encarar l'estudiu en vertebrados, y podíemos terminar colos chimpancés, que s'empleguen pa estudiar l'Alzheimer. La llista d'organismos puede extendese: una rana africana (*Xenopus laevis*), los oricios, el pexe cebra (*Danio rerio*)... Va años dediquéme a la investigación de xenotransplantes, y l'organismu col que trabayáemos yera'l gochu (*Sus scrofa*), del que tamién tenemos el xenoma secuenciado.

Arriendes d'información xenética de les 5.500 especies de mamíferos que viven anguaño (ente ellos 16 monos bípedos), nes bases de datos tenemos proteína de dinosaurios (coláxeno de *Tyrannosaurus rex*, P0C2W2) o DNA d'osos cavernarios (*Ursus spelaeus*, como la secuencia de la mitocondria, EU327344) o'l xenoma de mamut<sup>129</sup> (*Mammuthus primigenius*, CAAM000000000). En total, hai unos 20 millones de xenes nes bases de datos.

## La evolución 150 años de magar Darwin

Pa los biólogos evolutivos, les piedras de les xanes, eses llastres con nicios d'especies que vivieron abenayá, apurren les pruebes precises pa pescanciar cómo surdieron les distintes especies que poblaron y pueblen esti planeta. De más de 4.000 millones d'años d'evolución nun queden más qu'esos resclavos. Hai ente 5 y 10 millones d'años, la evolución diónos un báramu d'especies *construyíes* del mesmu xeitu que les qu'observamos anguaño. Esti españíu d'innovación acutáu nun periodu que llamamos Cámbricu, dexa plasmaos a los que s'encarguen d'estudiar esta disciplina. Charles Darwin reconoció esti problema inherente na so teoría de la evolución, por más que s'entardara años

<sup>129</sup> W. Miller et al. (2008) «Sequencing the Nuclear Genome of the Extinct Woolly Mammoth» *Nature* 456: 387-390



en descubrir los xenes<sup>130</sup>. Pa entender qué aguía la evolución víemos que nos mandamos d'especies más simples (oricios, cocos nemátodos o mosques), dirixendo los cruces pa estudiar la descendencia. Una mosca ensin güeyos, o con pates onde teníen que dir les antenes, llevó al descubrimientu de los xenes homeóticos (del griego *δμοιος* 'hermano, similar') que, pola so importancia, cásique nun cambiaron en millones d'años d'evolución y alcontrámoslos en nemátodos, oricios, abeyes, llargatos, páxaros y paisanos... Más que dirixir la célula a facer dalgún de los bloques que la constituin, controlen l'acción d'otros xenes, unos xenes qu'aguíen la evolución, xenes reguladores que yá deciden nel güevu ónde va dir la tiesta y ónde'l rau. Otros xenes definen ónde van apusllar les nales y, d'esta manera, unos xenes van controlando la función d'otros. Lo que nos estrema de los oricios, por poner un casu, ye la regulación d'esos xenes; ye como si fuera muncho más fácil escribir un *software* nuevu (químicu nesti casu) envede facer un ordenador nuevu. La urdidura complexo d'estes redes de regulación desplica por qué nun se repitió l'españú cámbricu: bien d'especies nueves apaecieron dende entós, pero nun hebo más deseños corporales nuevos. En teniendo una rede reguladora de xenes funcionando, difícil yera desenduviellala ensin finir col embrión. Les anovaciones que surdieron dempués del Cámbricu, dende les nales d'un páxaru hastasa'l sónar d'una tolina, equivalen a axustes evolutivos mínimos.

L'interludiu darwinianu yá dura 2.000 o 3.000 millones d'años. Probablemente ralentizara'l ritmu de la evolución considerablemente. La maquinaria bioquímica de la vida evolucionó rápido nos pocos cientos de millones d'años de la era pre-darwiniana, y cambió mui poco nos siguientes 2.000 millones d'años d'evolución microbiana. La evolución darwiniana ye lenta porque,

<sup>130</sup> Dende'l publicamientu d'*On the Origin of Species* adprendimos muncho del *misteriu de misterios*, cómo s'orixinen les especies y evolucionen. Muncho d'esti conocimientu remanez de los avances en bioloxía molecular qu'arrevelen les moléculas que constituin los seres vivos (DNA, RNA, protéines y otres moléculas); cómo interaccionen y cómo se tresmiten a la reciella.

n'estableciéndose, les especies individuales evolucionen mui poco. Con rares excepciones, la evolución darwiniana precisa que s'extingan les especies establecies pa qu'especies nuevas les sustituyan.

Agora, 3.000 millones d'años dempués, acabóse l'interludiu darwinianu. Foi un interludiu ente dos periodos de tresferencia horizontal de xenes. La época de la evolución darwiniana basada na competición ente especies terminó hai 10.000 años, de la qu'una especie, *Homo sapiens*, escomenzó a dominar y reorganizar la biosfera. Dende entós, la evolución cultural sustitui la evolución biolóxica como la fuerza principal emburriando'l cambeo. La evolución cultural nun ye darwiniana. Les cultures espárdense más per acio de la tresferencia horizontal d'idees que pol heriedu xenético. La evolución cultural ye milenta veces más rápida que la evolución darwiniana, afalándonos a una dómina nueva d'interdependencia cultural que llamamos globalización. Y agora, de la que l'*Homo sapiens* domestica la nueva biotecnoloxía, revivimos l'antigua práctica pre-darwiniana de la tresferencia horizontal de xenes, moviendo fácil xenes de microbios a plantes y animales, es borrando la raya ente les especies. (...) [La] evolución de la vida volverá ser una andecha, como nos vieyos tiempos primero que s'inventaran la propiedá intelectual y les especies.<sup>131</sup>

De la mesma manera que l'astronomía nos diz que la Tierra nun ye'l centru del universu, trátase simplemente d'un planeta d'ocho

<sup>131</sup> «The Darwinian interlude has lasted for two or three billion years. It probably slowed down the pace of evolution considerably. The basic biochemical machinery of life had evolved rapidly during the few hundreds of millions of years of the pre-Darwinian era, and changed very little in the next two billion years of microbial evolution. Darwinian evolution is slow because individual species, once established, evolve very little. With rare exceptions, Darwinian evolution requires established species to become extinct so that new species can replace them.

Now, after three billion years, the Darwinian interlude is over. It was an interlude between two periods of horizontal gene transfer. The epoch of Darwinian evolution based on competition between species ended about ten thousand years ago, when a single species, *Homo sapiens*, began to dominate and reorganize the biosphere. Since that time, cultural evolution has replaced biological evolution as the main driving force of change. Cultural evolution is not Darwinian. Cultures spread by horizontal transfer of ideas more than by genetic inheritance. Cultural evolution is running a thousand times faster than Darwinian evolution, taking us into a new era of cultural interdependence which we call globalization. And now, as *Homo sapiens* domesticates the new biotechnology, we are reviving the ancient pre-Darwinian practice of horizontal gene transfer, moving genes easily from microbes to plants and animals, blurring the boundaries between species. (...) The evolution of life will once again be communal, as it was in the good old days before separate species and intellectual property were invented».

qu'orbiten alrededor d'una de millones d'estrelles... La bioloxía enséñanos que l'home nun foi criáu por Dios especialmente, sinón qu'evolucionó xunta otres especies. L'arqueoloxía tamién ta valtiando otra creyencia, la historia de la humanidá a lo llargo del caberu millón d'años.

La secuencia d'un xenoma ye útil de cullá'l descubrimientu xenos. La comparanza de la estructura xeneral permítenos pescanciar cómo evolucionen, y entamar a dar con respuestes fundamentales no que cinca a la evolución.

Podemos comparar la secuencia del nuestro xenoma cola d'otres especies, pa pescanciar cómo evolucionaron los xenomes<sup>132</sup> (del mesmu xeitu que los médicos pueden traciá la evolución d'un virus n'estudios epidemiolóxicos) datando mutaciones d'esta miente. Tamos columbrando una solución a ún de los mayores misterios de la ciencia, les diferentes xenétiques qu'estremen al home d'otres creatu-res. El rexistru fósil permítenos remirar millones d'años de cambios: tolo innovador o único na historia de la vida, reciclóse o modificáse pa funciones nueves.

Nos *bardiales xenéticos*<sup>133</sup> qu'apinen esti xenoma (nun conocemos pa qué sirve un 97% d'esa secuencia), podemos restrexar sinfinidá

<sup>132</sup> Por exemplu, les tolinaes nun precisen xenos olfativos al vivir ente agua, pero anque inútiles y inactivos, podemos atopalos nel xenoma d'esti mamíferu.

<sup>133</sup> El términu *bardial xenéticu (junk DNA)* foi evolucionando. De la que se descubren los intrones nos años setenta del sieglu pasáu, llamábase DNA basura a estos retayos de DNA que se trescribíen y la célula desanicíabalos. De la que nos años ochenta s'alluguen xenos nel xenoma, vese que les rexones que codifiquen proteína nun son muncho: nes partes más denses del xenoma nun algama'l 10%; la media ye un 2%. Entós apaecen les repeticiones, elementos parásitos qu'afayamos nos xenomes más aparentes: plantes, pexes y humanos. Cásique la mitada del nuestro xenoma ye tal. El términu *junk DNA* empieza a usase pa estes rexones que se copien ensin parar; y pa tolo demás del xenoma que nun sabemos qué facía; obviamente nun ye un términu científicu, pero emplégase davezo.

d'histories que nos permiten mirar p'atrás nel pasáu<sup>134</sup>... Momentos críticos na historia del planeta, un pasáu d'océanos antiguos, regatos y viesques, nesos 4 millones d'años d'evolución de primates bípedos<sup>135</sup>. Hasta l'apaición nes sabanes africanes de los humanos modernos, hai 7.500 xeneraciones. Unos *araxales de la vida* (garrando la metáfora de Xulio Viejo) que son resclavos de cómo evolucionó'l nuestro xenoma (podemos consideralos *fósiles*).

Nosotros, de la que vivimos, tamién ganamos la heredá de lo que fuimos, o de lo qu'había primero de nosotros ser y nos acutó una vida, y vamos partiéndola conforme vamos entrando nel futuru. Ye una xestión del propiu mundu que, a lo último, ye más o menos provechosa, pero siempre va dexando peles veres pequeños espacios a monte pelos que tamién nos perdimos, y nos que nos tapez la vexetación y nos visita agatolando una fauna siempre nueva y diferente. Ye per esos araxales onde, a lo último, tenemos que dir buscanos y esplicanos, y non nos llibros de cuentos convencionales que fiscaliza'l funcionariu de la infinita aburrición.<sup>136</sup>

Los cambeos na atmosfera primitiva refléctense nes moléculas que permiten la cooperación ente les células pa facer cuerpos multicelulares. L'ambiente de regatos remotos conformó les nuestres estremidaes. La vida nes viesques y llaneres moldió la nuestra visión del color y sentiu del olfatu, una llista que puede seguir... La historia del nuestro heriedu ye una qu'afecta les nuestres vides anguaño y fadrálo nel futuru.

(...) En definitiva, países que la vida visitó y conoció y nos que nun quixo poner pueblu, pero suelos que-y dexaron folla na xostra del zapatu como una inevitable seña d'identidá que nun se dexa seducir por nengún felpudu.

<sup>134</sup> La teoría de la evolución desplicanos que toles especies na Tierra tán enrazaes en della manera coles demás; inda más, carretamos un rexistru d'esa historia en cuerpu (codificáu na molécula DNA).

<sup>135</sup> Como prueben les buelgues de Laetoli (Tanzanía) d'hai 4 millones d'años, unos segundos del pasáu conxelaos que nos llegaron hasta güei.

<sup>136</sup> X.Viejo (2001) *Los araxales de la vida*, Trabe (páxs. 10-11). Nesti prefaciu de la novela, l'autor fai una descripción que nun podía axustase más a esti *junk DNA*, talo que los tamos viendo anguaño.

Poru, nun tienen que se faer de menos los araxales poles ruines dimensiones (...) Son deldes de la memoria qu'arramen llágrimes o sangre, si vienen mal daes; o qu'igual agrien el tiempu na partida como lu endulcen nel regresu, o viceversa. Qu'apienden del mundu, en tou casu. Ye namá mirar nos valles de nueso: un paisaxe de milenta llinies que compartimenten verdes distintos de praos y tierras que quixerón ser uno y que sucesives herencies dixebieron a golpe de sebe y varganaz por faer d'ellos minifundios de vida qu'un día nun yeren prau nin tierra y, por embargu, persistíen.<sup>137</sup>

## Variación xenética

Carl Woese prediz l'advenimientu d'una bioloxía nueva pal nuevu sieglu d'esta manera:

La bioloxía ta anguaño nun encruz. Yá nun nos podemos enfotar nel paradigma molecular, que, con tantu éxitu, guió la disciplina na mayoría del sieglu pasáu. El paradigma molecular estrincóse en concretando la so visión de la bioloxía. Poru, la bioloxía, puede escoyer ente'l camín andaderu de seguir el carreru de la bioloxía molecular, o'l más estimulante de dir en cata d'una visión nueva y estimulante del mundu vivo, una visión qu'aborde los problemes que la bioloxía del sieglu xx, la bioloxía molecular, nun pudo tratar, y polo tanto evitó. El riego anterior, aunque altamente productivu, diba tresformar la bioloxía nuna disciplina d'inxeniería. L'otru mantién la promesa de facer de la bioloxía una ciencia inda más fundamental, una que, xunta la física, explore y defina la naturaleza de la realidá.<sup>138</sup>

<sup>137</sup> *Ibid.*, páxs. 11-12.

<sup>138</sup> «Biology today is at a crossroads. The molecular paradigm, which so successfully guided the discipline throughout most of the 20th century, is no longer a reliable guide. Its vision of biology now realized, the molecular paradigm has run its course. Biology, therefore, has a choice to make, between the comfortable path of continuing to follow molecular biology's lead or the more invigorating one of seeking a new and inspiring vision of the living world, one that addresses the major problems in biology that 20th century biology, molecular biology, could not handle and, so, avoided. The former course, though highly productive, is certain to turn biology into an engineering discipline. The latter holds the promise of making biology an even more fundamental science, one that, along with physics, probes and defines the nature of reality». C. R. Woese (2004) «A New Biology for a New Century» *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 68 (2): 173-186.

Les diferencies xenéticas ente individuos dexébreense en distintes categorías, variación del número de copies (*Copy Number Variation* o CNVs<sup>139</sup>), treslocaciones, inversiones y cambeos d'un solu nucleótidu<sup>140</sup> (*Single Nucleotide Polymorphisms* o SNPs). Nos últimos años tamos retratando la mayoría d'esta variabilidad estructural nel nuestro xenoma, apruciendo les CNV<sup>141</sup> y inversiones como contribuidores al riesgu d'enfermedá.

Tampoco se trata de dalgo nuevo. Nel empiezu del sieglu pasáu descúbrense estraes per toles poblaciones humanes les primeres CNV<sup>142</sup> con consecuencies fenotípiques. Nos años cincuenta d'esi sieglu, por exemplu, describíerose estraes per toles poblaciones humanes nel empiezu l'asociación ente la síndrome de Down y trés copies del cromosoma 21; o, nos años ochenta, víemos cómo deleciones na  $\alpha$ -globina protexíen de la malaria.

<sup>139</sup> CNVs son rexones del xenoma que son distintes ente individuos; en dellos hai delles copies. Cambios nel número de copies de DNA d'una rexón representen un elementu importante que puede tener una contribución a la variación fenotípica y a la diferenciación de la población. De mano consideráronse anomalías rares en xente sano, pero anguaño considérense una fonte de variabilidad xenética y tán desenrollándose métodos pa detectales como factores de riesgu xenéticu.

CNV en rexones xenómiques qu'agospien xenes sensibles a cambios de dosis pueden provocar o predisponer a delles enfermedaes. Estudios nuevos apurren una conexón ente CNV y autoinmunidá: E. J. Hollox *et al.* (2008) «Psoriasis is Associated with Increased Beta-defensin Genomic Copy Number» *Nature Genetics* 40:23-25, relacionen la psoriasis col número de copies d'unos xenes (beta defensines) del cromosoma 8. Hai exemplos paecíos pa lupus eritematosu (ELS), artritis reumatoide, Mal de Cronh y diabetes tipu I.

<sup>140</sup> Una diferencia d'un nucleótidu (una lletra nesi llistáu xenómicu) puede marcar la diferencia ente sufrir una enfermedá o non (hai evidencias nesi sen qu'aúnen cambeos xenéticos cola diabetes, cáncer, artritis reumatoide y un báramu d'enfermedaes...). La falta de trés lletres ("CTT") nuna rexón específica del xenoma significa qu'esa persona cadez de fibrosis quística. Tamién hai rexones enteres del xenoma que tán duplicaes en delles persones, o rexones esborraes o tracamundiaes. Secuenciando xente de distintos grupos étnicos seremos quien a catalogar toes eses diferencies qu'apaecen polo menos nun 1% de la humanidá. Anque dos persones son 99% hermanes xenéticamente, nesi 1% tán les diferencies que nos faen susceptibles a delles enfermedaes. Esi 1% ye responsable de la distinta respuesta a tratamientos y cómo reaccionamos cola contorna.

<sup>141</sup> E. Tuzun *et al.* (2005) «Fine-scale Structural Variation of the Human Genome» *Nature Genetics* 37: 727-732.

<sup>142</sup> P. H. Dear (2009) «Copy-Number Variation: The End of the Human Genome?» *Trends in Biotechnology* 27 (8): 448-454.

Lo que ye nuevo y estroza'l paradigma actual ye'l fechu de que distintos texíos tengan un xenoma estremao. Persabíemos de la pér-diga d'heterozigosidá nos texíos cancerosos, pero yá nun se puede afirmar que toles células d'una persona tienen el mesmu xenoma, como arreveleen investigaciones de recién sobre l'aneurisma d'aorta abdominal<sup>143</sup>, alcontrando diferentes SNPs nel sangre y nes biopsies de texíu aórtico. Inda más, les mutaciones somátiques tán apusllando en xenes relacionaos con enfermedaes<sup>144</sup>; lo siguiente será l'afayu de distintu perfil de CNV ente texíos, una posibilidá que nun ye poco controvertida. Afondando nes posibilidaes que secuenciar más barato nos apurre, podíemos plantiar entrugues globales no que toca a mutaciones, evolución, estructura xenética y regulación de la función, mirando por exemplu si hai diferencies ente distintes células d'un mesmu texíu<sup>226</sup>.

## ¿Ú vamos cola medecina xenómica?

Na mentada presentación del borrador del nuestro xenoma, sorrayábase l'impactu que diba tener nel ámbitu clínicu, pero cásique diez años dempués hai xente que pregunta, ¿esos avances, úlos?

Un xenoma de referencia abre la posibilidá d'averase al estudiu del catálogu de variación na secuencia pa pescanciar les sos consecuencias biolóxicas<sup>145</sup>. Coles tecnoloxíes de secuenciamientu d'altu rindimientu podemos encarar la secuenciación d'individuos en ficies de dar cola relación ente fenotipos y variación na secuencia.

<sup>143</sup> B. Gottlieb et al. (2009) «BAK1 Gene Variation and Abdominal Aortic Aneurysms» *Human Mutation* 30 (7): 1043-1074.

<sup>144</sup> B. Gottlieb (2001) «Somatic Mosaicism and Variable Expressivity» *Trends in Genetics* 17 (2): 78-92.

<sup>145</sup> M. Stratton (2008) «Genome Resequencing and Genetic Variation» *Nature Biotechnology* 26: 65-66.

3.000 millones de pares de bases qu'abreviamos coles lletres A, C, G y T representen los bloques químicos que constituir el DNA, un refileru de lletres qu'había enllenar 200 guíes telefóniques de 500 páxines caduna. Pero, de magar se publicó'l primer borrador, sigue la xera de completar la secuencia, apocayá, nel mes de xulio d'esti añu 2009 actualizóse (GRCh37), zarrando 25 ralures más y iguando errores detectaos na secuencia que tenemos. Pero yá nun ye l'únicu xenoma humano que tenemos...

El númberu de xenomes humanos secuenciados ta xorreciendo tol tiempu. De momentu tenemos: Jim Watson<sup>146</sup>, Craig Venter<sup>147,92</sup>, Marjolein Kriek (la primer muyer), un chinu de la etnia han, dos coreanos<sup>148,149</sup>, un africanu<sup>150</sup> (NA18507), un árabe (ver CUADRU III), Stephen Quake<sup>151</sup> y tamos pendientes de munchos más<sup>152</sup>.

<sup>146</sup> D.A.Wheeler et al. (2008) «The Complete Genome of an Individual by Massively Parallel DNA Sequencing» *Nature* 452: 872-876.

<sup>147</sup> S. Levy et al. (2007) «The Diploid Genome Sequence of an Individual Human» *PLoS Biology* 5 (10) e254.

<sup>148</sup> J.-I. Kim et al. (2009) «A Highly Annotated Whole-genome Sequence of a Korean Individual» *Nature* 460: 1.011-1.015.

<sup>149</sup> El xenoma de Seong-Jin Kim: S-M Ahn et al. (2009) «The first Korean Genome Sequence and Analysis: Full Genome Sequencing for a Socio-ethnic Group» *Genome Research* 19: 1.622-1.629.

<sup>150</sup> Secuenciáu dos vegaes con tecnoloxíes distintes, Illumina y SOLiD, respectivamente: R. Bentley et al. (2008) «Accurate Whole Human Genome Sequencing Using Reversible Terminator Chemistry» *Nature* 456: 53-59; y K. J. McKernan (2009) «Sequence and Structural Variation in a Human Genome Uncovered by Short-read, Massively Parallel Ligation Sequencing Using Two-base Encoding» *Genome Research* 19: 1.527-1.541. La secuenciación cola tecnoloxía SOLiD del xenoma NA18507 xeneró casi que 100 xigabases (o 18 vegaes la cantidá de secuencia d'un xenoma) y, d'acorde colos autores, costó 30.000 dólares namás. La empresa Illumina ofrez un serviciu de secuenciación personal pol que cobren 48.000 dólares; la secuencia del primer xenoma, de Hermann Hauser, yá ta nes manes del veceru.

<sup>151</sup> Stephen Quake, caderalgu de la Universidá de Stanford, xunta otres dos persones, secuenció'l so xenoma nun mes por 48.000 dólares (una tecnoloxía qu'allega la secuenciación al entornu clínicu al nun precisar de la infraestructura d'un centru de secuenciación, anque nesta cifra namás s'inclui lo que costaron los reactivos). La tecnoloxía emplegada secuencia una molécula de DNA ensin tener que lo amplificar: esñízase en cachucos de 30 lletres que s'apeguen a un portaobxectos de vidru y secuenciense.

<sup>152</sup> La empresa californiana Complete Genomics Inc. cuenta secuenciar 10.000 xenomes l'añu qu'entra (2010), enfotándose en baxar el preciu a 5.000 dólares por xenoma (de 20.000 dólares que-yos



Xunta estos esfuerzos, el mentáu *The Cancer Genome Atlas*<sup>153</sup> (CUADRU II) céntrase nos cambeos xenómicos del cáncer; y otru estudiu del NHGRI, *ClinSeq*<sup>154</sup>, va analizar 1.000 persones a lo llargo de dos años centrándose n'enfermedades comunes estudiando unos 200-400 xenos (por exemplu, dellos asociaos a enfermedades cardiovasculares); anque nesti proxectu la secuenciación ye de mano tradicional, coles secuenciadores AB3730. L'enzancu ta na dificultá d'obtener el DNA qu'a la llarga había aida na meyoría d'estratexes farmacoxenómicas.

## Catalogando cola bioinformática

Una definición d'esta disciplina de la bioloxía ye l'aplicación de la informática na xestión d'información biolóxica, organizando bases de datos (secuencias nucleótides, aminoácidos, mapas xenéticos y físicos, lliteratura científica...) pa facilitar l'análisis y recuperación d'esa información. Leer un xenoma dafecho diba llevar un sieglu por rápido que se lliera<sup>155</sup>. L'ordenador permítenos encarar estos análisis. Si qu'así, ye importante aclarar qu'esta disciplina estrémase d'otres más teóriques o matemáticas. El retu de la bioinformática ye aprofitar esi conocimientu d'experiencies pasaes de la meyor manera, porque la bioloxía molecular nun permite, tovía, deducir la función d'una proteína en conociendo la secuencia d'aminoácidos. El conocimientu de los mecanismos fundamentales son entá bien simples, pero lo que sí

---

cuesta anguaño). Estímase qu'hai otros 40 xenomes más secuenciados qu'entá nun se publicaron.

<sup>153</sup>TCGA Research Network (2008) «Comprehensive Genomic Characterization Defines Human Glioblastoma Genes and Core Pathways» *Nature* 455: 1.061-1.068. Una de les primeres publicaciones del proxectu, na que s'estudien 200 glioblastomes en cata de cambeos xenéticos identificando trés xenos: *NF1*, *ERBB2* (yá conocíos como supresores de tumores) y *PIK3R1*, que puede convertise nel obxectivu de medicamentos nuevos.

<sup>154</sup>L. C. Biesecker et al. (2009) «The ClinSeq Project: Piloting Large-scale Genome Sequencing for Research in Genomic Medicine», *Genome Research* 19: 1.665-1.674.

<sup>155</sup>N'Internet hai una emisora de radio, DNA Rainbow, onde un ordenador llee la secuencia del xenoma: [www.dna-rainbow.org](http://www.dna-rainbow.org).

podemos facer ye mirar les secuencies de les que se conoz la función en cata de dalguna característica paecida na secuencia en cuestión. Les predicciones en bioinformática básense na comparanza d'una secuencia nueva con delles otres de función conocida.

De toes maneres, el problema de xestionar bases de datos nun ye gota nuevu en bioloxía; namás tenemos que pensar que yá metañes el sieglu XVI los herbarios qu'intentaben recoyer toles especies de plantes conocíes yeren descomanaos. Carl von Linné (1707-1778) catalogara más de 18.000 especies vexetales y más de 4.000 animales. Georges Cuvier (1769-1832) clasificara más de 50.000 plantes. Daquella, la organización d'esos colecciones yera'l problema énte'l que botánicos (y zoólogos tamién) teníen que s'encarar: el sistema de clasificación tenía qu'apurir una idea de la filoxenia... Un problema hermano d'ésti ye lo que tenemos agora con relaciones de xenos y proteínes difíciles de remanar...

Arriendes de la bioinformática, les ciencies xenómiques inclúin: la *xenómica*, que ye l'estudiu del xenoma completo d'un organismu; la *trescriptómica*, qu'estudia'l trescriptoma, tolos RNAs producidos pol xenoma en cualquier momentu; la *proteómica*, qu'estudia la colección de proteínes que codifica'l xenoma; la *metabolómica*, qu'intenta estudiar les redes y productos metabólicos del organismu; la *metaxenómica*, qu'identifica'l material xenético presente nuna muestra d'un ambiente complexo como'l suelu, l'agua o'l tractu gastrointestinal (que consiste nos xenomes de munchos individuos); y la *bioloxía de sistemes*<sup>156</sup>, una combinación d'estes tecnoloxíes acabante mentar, pa entender la relación ente tolos componentes d'un sistema biolóxicu y la so función.

<sup>156</sup> Leroy Hood presenta la disciplina como'l «resultáu del catálogu xenéticu qu'apurra'l proxectu xenoma humano, y una comprensión de cómo los xenos y les proteínes dan pie a les formes biolóxicas». La bioloxía de sistemes entama col inventariu pa dar una ciencia interdisciplinar.



FIGURA 2. IBM 7090 nel que Margaret Dayhoff escribiera *COMPROTEIN*, un sistema de programación (MAXLAP, MERGE, PEPT, SEARCH, QLIST y LOGRED) que cavilgara en 1958, pero nun programó hasta 1960 (y publica en 1962).

Les primeras bases de datos bioinformáticas construyéronse al poco de que se despacharan les primeiras secuencias protéiques. La primer proteína secuenciada foi la insulina bovino de 51 aminoácidos<sup>157</sup> en 1956. Diez años dempués, el primer ácido nucléicu<sup>158</sup>, un RNA<sub>c</sub> de diedu con 77 bases. Al año, Margaret Dayhoff atopó toles secuencias na primer base de datos bioinformática (nun mastodónticu IBM 7090, FIGURA 2)<sup>159</sup>. En 1972, les estructures protéiques obteníes per acio de

<sup>157</sup> Fred Sanger había recibir el primer Premiu Nobel de Química en 1958 por esti llabor (el segundu foi en 1980).

<sup>158</sup> En 1981 conociense 579 xenos humanos namás.

<sup>159</sup> Esto ye, 77.267 aminoácidos de 767 secuencias. *Atlas of Protein Sequence and Structure 1972*, Vol. 5, National Biomedical Research Foundation. Washington, D.C., 1972. En 1990 había namás 589 estructures protéiques d'accesu públicu; p'hacia l'año 2000 yá se conocía la estructura de más de 12.777 proteínas. Una empresa como Argone National Lab yera a caracterizar la estructura tridimensional d'un cristal de proteína en 6 hores (d'acorde cola empresa, conocién la estructura de más de 115.693 proteínas l'año 2001).

rayos X atopáronse nel Protein DataBank, y Swiss-Prot entamó a esbillar secuencies en 1987; dende esti momentu el númberu de bases de datos con información de toa castra esparidióse per dayures. A lo primero les entraes yeren archivos de textu a los que fueron añediéndose datos nuevos y maneres nueves de restrexar la información foron apaeciéndose con llinguaxes informáticos más cimble que permitien busques muncho más rápidos y precisos...<sup>160</sup>

#### IV. Falando de la ferramienta central d'esta disciplina, l'ordinador

La mayoría de los vendedores d'ordenadores, primero de vendelos añeden un sistema operativu<sup>161</sup> directamente al discu duru (sía un PC, un Mac o otro) y a nun ser qu'esi discu duru fallara, la mayoría de la xente nun conoz les funciones del OS. Un OS resuelve dellos de los problemes arreyaos a la variación nel *hardware* (toos esos cachivaches alreod del ordenador: monitores, impresores, módems, teclaos...). Ye bien difícil dar con dos ordenadores con *hardware* hermano, dellos tienen un procesador Intel®, otros escueyen un AMD, un CD-ROM de distinta raza... Ponese a desenrollar una aplicación informática que fuera a funcionar en toles posibles posibilidaes diba implicar una xera enguedeyada; amás, que diba ocupar munchísimu espaciu nel discu duru. Los sistemas operativos igüen el problema en della manera ofreciendo una manera estándar d'acceder al *hardware* dende les aplicaciones. Al empar que les aplicaciones serán más compactes al encontase néstos p'acceder al *hardware*. Otramiente son muncho más fiables yá qu'esi códigu escribiéronlu dafecho programadores péritos en cuenta de tener que lo refacer pa cada aplicación (diba ser xente périto en desenrollar aplicaciones informátiques pero menos

<sup>160</sup> Anguaño, la investigación enfótase nel ameyoramientu de la especificidá nes busques y na organización de referencies cruzaes ente datos hermanos en caduna de les bases de datos. Paga la pena tener en cuenta qu'a esti mundu arréyase xente con experiencias estremaes, dende informáticos que s'ocupen del diseñu de les arbies infomátiques d'acorde coles instrucciones de biólogos, matemáticos que cavilguen algoritmos nuevos pa desenrollar preseos más amañosos y potentes, físicos especializaos na cristalización de biomoléculas, y biólogos de toles races.

<sup>161</sup> La mayoría de les aplicaciones bioinformátiques funcionen nun entornu informáticu bien distintu del que s'emplega nos ordenadores domésticos. El sistema operativu (OS, d'*operating system*) ye'l *software* que controla l'ordinador.

duechos no que toca a la arquitectura del sistema). Los OS tamién faen otre coses como apurrir un sistema d'arquivu que fai muncho más fácil recuperar la información almacenada nel discu duru, y ofrecen una interficie que permite controlar les operaciones del ordenador ensin tener que conocer el llinguaxe de la máquina.

La mayoría de los ordenadores furrulen col OS desenroldáu en Redmond pola empresa que fundaran Bill Gates y Paul Allen en 1975: el Windows™, de la corporación Microsoft, aunque cada vez hai más xente instalando Linux (lléese “linnucs”; nun se trata d'una palabra inglesa, como muncha xente aveza pronunciar: ye d'aniciu finlandés)<sup>162</sup>.

Repasando la historia, l'antecesor de los nuestros ordenadores podemosalcontralu na calculadora diseñada por Wilhelm Schickard (1592-1635) n'Alemaña en 1623, máquina que yera a facer sumes y tenía un turullu que pitaba si había dalgún problema. En 1938 John Vincent Atanasoff (1903-1995) fabrica'l primer ordenador y na II Guerra Mundial los británicos decodificaben los mensaxes cifraos de los nazis con máquinas Colossus. John Von Neumann (1903-1957) ye'l que define l'arquitectura de los ordenadores modernos con programes cargaos na memoria, aunque'l diseñu aquel fuera pa una calculadora. Los transistores invéntenlos en 1948 John Bardeen<sup>163</sup> (1908-1991), Walter Houser Brattain (1902-1987) y William Shokley (1910-1989). Tamién podemos dir buscar l'aniciu nel tratáu *La ciencia de la eliminación y de la reducción* que publicara l'año 820 Abu Ya'far Muhammad ibn Musa Al-Khwarizmi<sup>164</sup> (p'hacia 780-850) en Bagdad.

<sup>162</sup> Linux ye'l famosu sistema operativu desenroldáu por Linus Torvalds en 1991 de la que yera estudiante d'informática. Trabayando con un sistema hermano del Unix (Minix) taba convencíu que podía ameyoralu, púnxose a ello y asoleyó, n'otubre d'esi añu, el resultáu d'esi llabor en dellos grupos de noticias (*newsgroups*): un ciernu o *kernel* nuevu. Aína, programadores de tol mundu acomuñen en ficies d'ameyoralu; d'esta manera, pa marzo de 1994, jén menos de trés años!, distribuyíase la versión 1.0 como *software* de producción, aunque yá tuviera disponible como sistema operativu dende 1992, garrando'l nome d'aquel biltu de so: Linux (“Linus’s Minix”). El ciernu ye una parte esencial del sistema operativu, ye'l cogollu dende'l que s'apurren servicios básicos a toles otre partes del sistema operativu, arrentes d'una *shell* (terminal con llinia de comandu), que ye la parte de fuera qu'interacciona coles órdenes del usuariu. El ciernu determina qué programes son a acceder al procesador y en qué orde y cuánto tiempu, de la que les distintes aplicaciones riquen accesu al sistema operativu per acio de lo que se conoz como llamaes o *calls*.

<sup>163</sup> Nobel de Física en 1956 y 1972; el primeru, a comuña con Shokley.

<sup>164</sup> El procesu lóxicu d'execución d'un programa o algoritmu, garra'l nome d'esti matemáticu.

Dennis MacAlistair Ritchie (n. 1941) cría'l llinguaxe de programación C en 1973, de la qu'andechaba nel llabor que Bell taba faciendo con Multics a comuña con General Electric y el Massachusetts Institute of Technology (MIT). Al añu, Kenneth Lane Thompson (n. 1943) desenruelda un encontu pa esti llinguaxe, reescribió'l ciernu dando un sistema operativu bien rebustu y, esto ye lo importante, compatible con distintes plataformes. C fai Unix, muncho más xeneralista y cimble p'adaptase a distintes architectures. Unix ye un sistema operativu que puede funcionar 24 hores al día y trabayar con milenta usuarios al mesmu tiempu... Namás hai qu'añedir, cásique faciendo arqueoloxía informático, dellos detallucos anecdóticos como la retirada del llaboratoriu Bell d'AT&T del proxectu *Multics* porque diba tardar en frutecer en daqué concreto. Ken y Dennis dieron con una máquina vieya, un DEC PDP 7 (fabricada en 1964) qu'iguaron pa ser quien a seguir *viaxando pel espaciu* (taben envizcaos col xuegu *Space Travel*). L'accesu xeneral a los periféricos, el sistema d'arquivos arborescente y sobremanera'l fechu de que la llinia de comandu funcionara como otru programa más, sirvieron pa cavilgar los preseos como una mecigaya de programinos cenciellos, de tal xeitu qu'un programa podía ser la entrada del siguiente. Aína fueron a añedir un ciernu, un *shell*, un editor y dellos programes... dando l'*Unix* (n'oposición al proxectu *Multics*).

L'Internet podíamos dicir que naz en 1969 de la que Leonard Kleinrock na UCLA desenruelda'l primer nuedu de rede nos Estaos Uníos (que dará l'Arpanet). L'Internet básase na idea de distintes redes independientes. Entamó col Arpanet pero desiguada xorreció con redes per satélite, radio y otres. L'éxitu del Internet ye porque se basa nuna arquitectura abierto de redes. Nesta arquitectura abierto, les redes pueden deseñase deseparadamente y caduna espolletar cola so interficie, d'acorde colo que riquen los sos veceros. Tres d'esta idea simple hai una tecnoloxía abluicante: p'acceder a otru ordenador precisase que l'ordenador al qu'accedemos nos trate como güéspedes, que nos reconozca; fai falta un protocolu común. Anguaño llámase *transmission control protocol/internet protocol* (TCP/IP); daquella, como la rede yera más ruina, valía con un *interface message processor* (IMP). A esto siguieron una recatafila de redes, BitNet, Usenet, Csetnet, EUNET... Redes dexebraes qu'habien aunise...

En 1984 entama usase'l *Domain Name Servers* (DNS), porque yá nun yera posible seguir dando nomes a los distintos servidores (¡había más de 1.000!).

Esti sistema de dominios dió los .com, .edu, .org, .as, .es...

La *world wide web* ye una rede de sitios a los que s'accede gracias a un protocolu conocíu como *hypertext transfer protocol* (HTTP). Trátase d'un conceptu diseñaú en 1989 por Tim Berners-Lee<sup>165</sup> de la que trabayaba nel CERN<sup>166</sup> (Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire) que taba a la busca d'un sistema que-y permitiera analizar documentación d'una manera simple. Dempués foi namás cuestión de desenrollar un *browser* que fuera a xestionar los vínculos anubríos tres d'un textu per acio del *hypertext markup language* (HTML), cincando nellos col mur del ordenador. En 1992 nun había más que 50 *websites* y en 1993, 150. L'Internet ye una rede de redes, fecha d'ordenadores y cables. Desinfinidá de programes distintos empleguen l'Internet: el correo lletrónicu (n'usu primero de la WWW). La Web ye un conceptu abstractu, un espaciu d'información: na rede tán los ordenadores, los documentos, *YouTube*<sup>TM</sup>... Na rede les conexones son cables ente ordenadores, mentres que na Web les conexones son los vínculos d'hipertextu. La rede existe gracias a los programes que comuniquen ente los ordenadores. El primer programa pa restolar na Web foi Mosaic X, con munches de les coses qu'alcontramos anguaño en programes hermanos talo que Firefox o Chrome. Estos programes foron los qu'abrieron la Web al públicu en xeneral. Hastasa entós namás científicos y xente con correo lletrónicu la usaben; pa en delante, los *website* comerciales surdieron. En 1994 había 3.000 *websites* a los qu'accedíen más de 3 millones d'ordenadores; al añu, xorreció'l númberu d'éstos hasta 25.000.

En 1989 naz l'*http* y l'*html* y en 1993 ye la presentación pública del web. En 1995 preséntase oficialmente *Java*<sup>TM</sup> como una plataforma revolucionaria, diseñada dafecho pal Internet. Esta tecnoloxía permite aplicaciones que funcionen en cualquier sistema. Nesi mesmu añu, ye la presentación con tol parabuxel de Windows 95. Nel 2001 sal l'*Apple OS X*<sup>®</sup>, que revoluciona los Macintosh otra vuelta, deseparándolos (pel momentu) de la interficie de Windows y faciéndolos compatibles con Unix.

Y, p'acabu, tamién nos dixeran que'l 31 d'aviento de 1999 o'l 1 xineru del 2000 diba desaparecer el mundu, pero eso yá ye otra historia...

<sup>165</sup> Premiu Príncipe d'Asturies d'Investigación Científica y Técnica l'añu 2002.

<sup>166</sup> A lo primero llámose Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire.

## Redes d'ordinadores

Ye célebre'l casu del acelerador de partículas LHC (*Large Hadron Collider* o gran colisor d'hadrones) del CERN. Nos papeles ruxíase que diba sumise'l mundu nún de los minifuracos prietos que podía xenerar ATLAS. Falando en serio, la busca del bosón de Higgs encóntase nuna infraestructura ablucante que precisó diez años de planificación (nun ye cosa fácil producir el llugar más fríu del universu,  $-271^{\circ}\text{C}$ <sup>167</sup>, pa nun dañar los 1.800 imanes superconductores o crioimanes del aniellu de 27 quilómetros). Tiempu abondo pa espurrir la rede informática que permitirá l'análisis de los datos (15 petabytes añales<sup>168</sup> nuna rede de computación en gradia o *grid* con 80.000 ordenadores na corrada del LHC) conectando ordenadores de 33 países que fadrán cálculos colos datos xeneraos al esñizar protones nos diez años vinientes.

Nesta estaya de computación, la Comisión Europea apurre tamién financiación a proxectos desendolcando infraestructures d'investigación como EGI (European Grid Initiative), PRACE (Partnership for Advanced Computing in Europe), DEISA (Distributed European Infrastructure for Supercomputing Applications), EGEE-II (Enabling Grids for E-science), la rede GÉANT2, y obviamente l'EBI.

Aplicaciones de computación en nube (*cloud computing*) tán es-poxigando nel ámbitu de la bioloxía (n'Ensembl<sup>169</sup> tenemos una versión na *nube* d'Amazon o Amazon Elastic Cloud, EC2), anque hai esta-yes onde va tenelo difícil, sobremanera no que toca a datos sensibles

<sup>167</sup> La temperatura mínima, o cero absolutu, ye  $-273,15^{\circ}\text{C}$  a la que los átomos algamen la menor enerxía y nun hai calor.

<sup>168</sup> Poniendo esta información, 15 millones de xigabytes, en cedés, diba ser un balagar de 20 quilómetros.

<sup>169</sup> <http://www.ensembl.org>.



(información confidencial de pacientes) que pueden entorgar la so extensión a estudios xenéticos. Les infraestructures d'altu rindimientu (*HPC* o *high performance computing*) son precisas pa la investigación d'anguaño, esparciendo los análisis per distintos centros de super-computación per acio d'ordenadores a petaescala<sup>170</sup>.

## De la *Cosmographia a Ensembl*

Anguaño cada vez menos chamos mano d'un mapa: con GPS y aplicaciones informátiques como Google Maps el papel queda un poco limitao, pero nun foi siempre tal. La cartografía medieval revolució-nase nel empiezu del sieglu xv de la que reapaez la *Cosmographia* de Ptolomeo<sup>171</sup> per acio de la traducción en Constantinopla del orixinal griegu al llatín. Munches copies se fixeron de los trentaiocho manuscritos ptolemaicos que se conocen (FIGURA 3). Como comentábemos primero (coincidiendo coles declaraciones mentaes enantes de Watson):

El sieglu xv supón una revolución nel conocimientu por dos fechos históricos, la invención de la imprenta en 1450 por Johannes Gutenberg (1400-1468) permite una difusión de les obres imposible de maxinar hasta entós. Mentos que'l descubrimientu d'América en 1492 por Cristóbalu Colón (1451-1506) apurre plantes nueves de les que se van obtener desinfinidá de medicamentos [y alimentos].<sup>172</sup>

Esta imprenta permitió la producción de cuarentainueve ediciones de la *Cosmographia*. La primera, en 1475, en Vicenza (anque

<sup>170</sup> Son a facer 1.000.000.000.000.000 cálculos per segundu, una tasa abluante, pero necesaria pa simulaciones y dellos modelos.

<sup>171</sup> Obra del sieglu II d. C. qu'influyó na anovación cartográfica renacentista de la mano del cosmógrafu flamencu Gerardus Mercator (1512-1594), dominando nel enseñu d'astronomía 14 sieglos.

<sup>172</sup> *Biología...*, op. cit., páx. 27.

¿Onde tamos dempués de venti años col xenoma humano?

nun tien mapes). Dempués vieno una traducción fecha en Boloña en 1477 qu'inclui un mapamundi d'acorde cola proxección de Ptolomeo (90-168 dC) y venticinco mapes rexonales; y la cabera, de 1513, n'Estrasburgo, con mapes de Waldseemüller<sup>173</sup>. A finales del sieglu xv y primeros del xvi surde nos Países Baxos una actividá de fabricación de *cartes planes*, que ye como se conocen estos mapes, onde destaquen los de Mercator (¿1512?-1594), sobremanera'l mapamundi que publica en 1569. Mapa, *Nova et aucta orbisterrae descriptio ad usum navigantium emendate accomodata*, que nun foi un *best-seller* por tar en llatín.



FIGURA 3. Mapa de la Península Ibérica na *Cosmographia* (1467) de Ptolomeo.

<sup>173</sup> Martin Waldseemüller (1470-1521) ye l'inventor del términu América.

Abonden les anotaciones o *carteles* con observaciones topográfiques o históricas<sup>174</sup>, davezo cosa del maxín, mentres qu'otres son técnicas, de la que desplica una correspondencia afayadiza ente ángulos, distancia y coordinaes d'un llugar<sup>175</sup>.

Reblagando nel tiempu, anguaño tenemos ferramientes como *Ensembl* (FIGURA 4), que lleva diez años compilando la información que tenemos del xenoma humano (y otros cincuenta más). L'avance nun ta llendáu a los investigadores. Repercute nesa medicina d'anguaño que se sofita nos avances científicos de sieglos, abriendo perspectives nueves. Lléganos con una convulsión na comprensión del pañu de la realidá que sutrumirá la industria biotecnolóxica y farmacéutica.

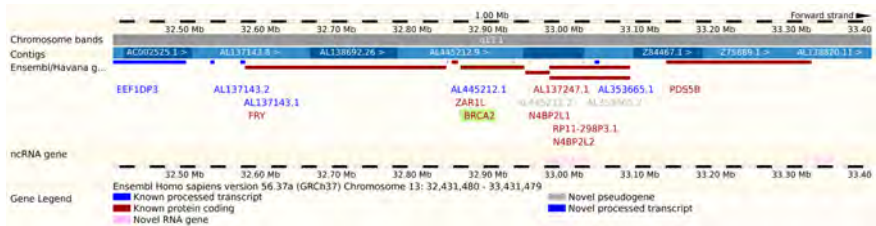


FIGURA 4. Rexón del cromosoma 3 del xenoma humano n'Ensembl, onde ta'l xen BRCA2.

*Ensembl* ye un proxectu nel que s'organiza la información biolóxica de sinfinidá de xenomes, ye una fonte d'anotación estable onde tamién s'afaya l'análisis comparativu de distintes especies, sorrayando la so relacón evolutiva. Una marcación que permite integrar datos

<sup>174</sup> Atopamos descripciones contradictories nos xeógrafos clásicos: Ptolomeo diz que los ástures estienden pela parte central d'Asturies, ente los ríos Navia y Sella, mentres qu'otros xeógrafos como Julius Honorius, na so *Cosmographia*, espurre la raya hasta la fonte del Ebro (*sub asturibus*). Pa una obra crítica de la cartografía d'Asturies, J. Sevilla (2008) *Cartografía histórica de Asturias* Saltadera, Uviéu.

<sup>175</sup> Esto ye, aumentando progresivamente los graos de la llatitú escontra'l polu de forma proporcional al aumentu de los paralelos con respecto al ecuador.

biolóxicos derivaos de les característiques de la secuencia xenómica. Too ello disponible n'Internet de baldre, gracias al apueste pol códigu abiertu que facemos dende'l grupu.

A pesar de toles secuencias que tán chiscando los centros de secuenciación espardíos pel mundu (5.892 xenomes a la d'escribir esto, 1101 d'ellos públicos), los datos son útiles namás de la que'l científicu tien información adicional (lo que llamamos anotación)<sup>176</sup>. D'esta información pueden surdir ideas pa entamar experimentos nuevos, por exemplu identificar CNVs, asignar una función al productu d'un xen, identificar sitios onde se produz la regulación de la expresión, etc. Obxectivos que namás se pueden algamar cola meyor anotación posible, que rique la intervención humana; nun abasta colos algoritmos computacionales. L'anotación manual básase na comparanza de secuencias, en cata d'identificar homoloxíes, y busques *ab initio* prediciendo modelos pa los xenes. Un procesu lentu que namás se puede estender a aquellos xenomes de más valir médicu como l'humanu o'l del mur, xera que va vaganos años primero de vela despachada. Nel ámbitu de l'anotación manual, *Ensembl* proporciona un sistema qu'apurra anotación de manera rápido y que se puede actualizar en poco tiempu, añediendo la información que los anotadores manuales nun son a remanar a tiempu<sup>177</sup>.

Apocayá, una comisión (la de ciencia y tecnoloxía) de la Cámara Alta del parlamentu británicu, *House of Lords*, destacó la necesidá d'allegar estos avances científicos a la práctica clínica, con delles recomendaciones nel sen d'incrementar l'enseñu d'estes tecnoloxíes a los

<sup>176</sup> E. Birney *et al.* (2001) «Mining the Draft Human Genome» *Nature* 409: 827-828.

<sup>177</sup> X. M. Fernández, S. Searle y E. Birney (2006) «Ensembl's Annotation Pipeline and its Use in Eukaryotic Genomes» páxs. 109-123 n'*In Silico Genomics and Proteomics: Functional Annotation of Genomes and Proteins*, Nova Publishers, Nueva York.

profesionales de la salud, asegurando que la sociedad pueda beneficiarse de ellos.

## La materia oscura de la célula

Como estamos viendo, desde 1953 las investigaciones vienen centrándose en esa molécula paradigmática donde les heba, el DNA, aunque también hay mucha otra con proteínas, pero otra molécula hermana, el RNA, lleva años viviendo a solombra, considerada un intermediario. Esto empieza a cambiar, ENCODE (*ENCyclopedia Of DNA Elements*) es un proyecto ambicioso que intenta identificar todos los elementos funcionales del nuestro xenoma. La primera fase, con un presupuesto de 12 millones de dólares (equí podemos casi que decir de los de antes, porque la mayor parte del trabajo se hizo primero de que fundiera la divisa americana), fue un éxito, y angustia estamos espurriendo los análisis a todo el xenoma.

Decía Chargaff con muy buen aquello, que «de la que una ciencia se allega a la raya del conocimiento, abellégase a alegorías o analogías»<sup>178</sup>. Nesti caso, garrando el símil de la física, podemos falar de un universo de RNA (na versión non codificante) que tuvo tapeciu hastas agora. Estes moléculas de RNA nun son simplemente nicios primitivos de esi mundu primero que el célebre pariente, el DNA, se convirtiera en estrella. Estes moléculas de RNA son más cimbles que el DNA, nun son tan inertes y tienen una capacidad catalítica que les llanta nel cienu de la síntesis de proteínas y posiblemente también no que toca al *splicing* o empataadura. Moléculas menudas de microRNAs non codificantes (miRNA) son tan abundantes que ya les conocemos como la *materia*

<sup>178</sup> E. Chargaff (1958) «First Steps toward a Chemistry of Heredity» capítulo 8 (páx. 113) n' *Essays on Nucleic Acids* (1963), Elsevier, Nueva York.

escuro de la célula y dexuro que tienen un papel perimportante, y darán muncho que dicir de la que desaminemos con más procurso esos *bardiales xenéticos*.

Énte'l cambeo nel paradigma actual, hasta'l periódicu *The New York Times* destronaba al xen esti día<sup>179</sup>. Contra más sabemos, menos seguros tamos de lo que sabemos (o pensáemos saber). Esto ye la sencia de l'actividá científica, cuestionalo too d'una manera crítica. Los xenes yá nun son cachucos de DNA que codifiquen una proteína; resulta qu'un mesmu retayu de DNA puede dar distintes proteínas, y esi mesmu DNA codifica muncho más que proteínas. L'RNA (la *Cenicienta* de la bioloxía) resurde con protagonsimu anováu. Distintes células producen distintos transcritos del mesmu xen (*distintes versiones*). Inda más, esi DNA de nuestro ta llarao de proteínas y otre moléculas que determinen qué xenes se van lleer y cuál os non. Les células herieden eses moléculas col DNA o, n'otres palabres, l'heriedu tien una segunda canal de tresmisión.

Podemos recordar equí aquel *club de les corbates d'RNA*<sup>180</sup>, una xuntanza informal de científicos que dende 1954 (duró cinco años) discurrió códigos hipotéticos basándose na teoría de la información, y sobremanera na teoría matemática de la comunicación, en ficies de «resolver l'enigma de la estructura del RNA, y pa entender cómo fai les proteínas»<sup>181</sup>, aunque nun tuvieron munchu éxitu nel llabor.

<sup>179</sup> *The Promise and Power of RNA* publicóse l'11 del mes de payares del añu 2008.

<sup>180</sup> Les corbates yeren de llana con una héliz verdimariella bordada, y cada miembru tenía una: George Gamow (Ala), Alexander Rich (Arg), Paul Doty (Asp), Robert Ledley (Asn), Martynas Y as (Cys), Robley Williams (Glu), Alexander Dounce (Gln), Richard Feynman (Gly), Melvin Calvin (His), Norman Simons (Iso), Edward Teller (Leu), Erwin Chargaff (Lys), Nicholas Metropolis (Met), Gunther Stent (Phe), James Watson (Pro), Harold Gordon (Ser), Leslie Orgel (Thr), Max Delbrück (Try), Francis Crick (Tyr), Sydney Brenner (Val). Como miembros honorarios taben Albert Szent-Györgyi y Fritz Lipmann.

<sup>181</sup> Como enseñaba na mio contribución *Xenómica...* (*op. cit.*), «El conceptu de xen nun remanez

Conozse que nos últimos cincuenta años simplifiquemos les cosas pordemás. La evidencia experimental que nos apurre la xenómica de la mano de la bioinformática suxer que la extensión de los afayos en procariotes unicelulares al mundu de los eucariotes multicelulares nun ye siempre posible; sobremanera no que toca a cómo remanen les nuestres células la información xenética. Los 3.000 millones de nucleótidos del nuestro xenoma programen el desenrollu d'un individu con 100 trillones de células, cientos de músculos, güesu y muérganos como'l cerebru o'l fégadu. Con unos 20.000 xenes que codifiquen proteína, una cifra paecida a la d'un cocu microscópicu con 959 o 1.031 células<sup>182</sup>. Otramiente, la bayura de DNA que nun codifica proteína algama un 98,8% nel nuestro xenoma. La doble hélix pierde'l monopoliu de la que los científicos s'abanguen enriba'l d'esos rexones que nun codifiquen proteína (los *araxales de la vida*)<sup>183</sup>, que dexuro abelluguen bien d'información. Inda más, ENCODE collechó la evidencia de trescripción xeneralizao del xenoma, principalmente en forma de ncRNAs, y cientos de miles d'RNAs llargos y curtios en mamíferos con patrones específicos d'espresión y localizaciones subcelulares. Tola evidencia apunta a una rede reguladora de la información que controla procesos epixenéticos y dirixe la expresión de los xenes. Tamién paez que l'RNA tien un papel protagonista nel desenrollu del cerebru, nel aprendizaxe y na memoria, y en primates apaer un sistema d'edición d'RNA que puede alteriar della información xenética como respuesta a experiencias previes (cásique lamarkismo); al tiempu que modula la

---

del *logos* de la química como ye'l casu de les proteínes o de los lípidos, a lo primero yera un términu que designaba dalgo desconocío responsable del heriedu. De magar Watson y Crick dexó de ser una entidá abstracta llantada *nos cromosomes pa convertise nuna referencia fisico-química: la molécula de DNA*. (...) En bioloxía molecular remánase una retórica moldiada pola teoría de la información, qu'impliquen delles propiedaes semántiques na secuencia de DNA: biblioteques, traducción, marcación de llectura, etc." (nota 2, páxina 3).

<sup>182</sup> Nel adultu hermafrodita o nel machu, respectivamente.

<sup>183</sup> Xenómica... (*op cit.*, páxs. 23-24).

memoria epixenético<sup>184</sup>, dello heredao. Velequí cómo l'RNA puede resultar ser un motor computacional que la célula precisa pa responder a les interacciones cola contorna. Igual terminamos dando cola clave pa entender la evolución d'estos *araxales de la vida*.

P'acabu, estes polimerases d'RNA pueden apurrir una defensa a la célula énte virus<sup>185</sup>: por exemplu, CD4-siRNA previén la entrada d'HIVI nes células<sup>186</sup>.

## **Xenomes hermanos: neandertal y chimpancé**

De la que damos los primeros pasos escontra la comprensión de los principios que rixen los sistemas biolóxicos, comentaba que se faen simplificaciones en ficies de reducir la complexidá de les hipótesis, y ser quien a dar con conclusiones interpretables. Na transición del estudiu d'un xenoma a la xenómica comparativa de poblaciones (microbianes sobremanera) introdúcense parámetros nuevos que menacenen delles suposiciones iniciales. La fluidez del xenoma microbiano invita a reconsiderar la definición d'especie biolóxica porque l'actual nun apurre una descripción realista de la evolución microbiana. Énte un árbol de la vida que se bifurca, una rede representa meyor les relaciones ente especies con una tasa alta d'intercambio de DNA. Pero esto nun se limita a los microbios, el problema persiste de la qu'esguilamos per esi árbol, o debalamos nesa rede.

De magar los años noventa del sieglu pasáu, con tecnoloxíes d'extracción y amplificación de DNA nueves, xunta la capacidá de

<sup>184</sup> Sistema complexu d'edición p'alteriar la información xenética.

<sup>185</sup> Y. Onodera *et al.* (2005). «Plant Nuclear RNA Polymerase IV Mediates siRNA and DNA Methylation-dependent Heterochromatin Formation» *Cell* 120: 613-62.

<sup>186</sup> C. Novina *et al.* (2002) «siRNA-directed Inhibition of HIV-1 Infection» *Nature Medicine* 8: 681-686.



secuencialo foise allumando un carreru qu'entamara Allan Wilson<sup>187</sup> (1934-1991) nos años ochenta, no que Colin Renfrew dio en llamar arqueoxenética, y que nos ta dando bien de sospreses. Na obra *Homo sapiens: Epopeya d'un llinaxe* dediqué un par de capítulos a los detalles del proxectu que dirixe Svante Pääbo en Leipzig y que quier despachar la secuencia del xenoma neandertal. Vamos escucar nesi procesu:

Trátase cásiqye d'un procesu alquímicu, pa extrayer el DNA de zalegos neandertales, fúrase (o faise una muezca) nun güesu (pa obtener 10 miligramos d'ello) pa evaluar primero l'estáu degradación. En superando esta prueba, precisense 100 miligramos más de güesu que se disuelven nun tubu d'ensayu, y per acio de la química de secuenciación de la compañía 454 *Life Sciences* (en Bradford, Connecticut nos EUA) peñérase la muestra pa desanicar el 95% del DNA contaminante (bacteriano o de la xente que remanó los güesos).<sup>188</sup>

La importancia d'esti xenoma (aunque sía parcial), permitirá pescanciar eventos evolutivos y comprender la prehistoria humana. La estratexa del Max Planck entama por secuenciar munchu más DNA de los 3000 millones lletres (hai que recordar qu'hai un 95% de contaminación bacteriano nestos güesos). Hai sinfinidá d'enzancos técnicos, nesta estratexa, de mano, la mayoría los güesos nun dan DNA (la degradación d'esta molécula entama nel momentu de la muerte celular) y otros tán mui contaminaos.

La comparanza ente neandertal, humanos y chimpancé tien que permitir esbillar aquellos xenes que caractericen la especie humana. Conocer esos 35 millones de pares de bases que nos estremen.<sup>189</sup>

L'enfotu d'esti proxectu de secuenciación ye dir reconstruyendo'l modelu evolucionariu d'entrambos llinaxes, desentrellizando l'escenariu hasta que s'estrincó'l fonduxe de los neandertales, quiciabes esti proxectu nun nos dea

<sup>187</sup> R. L. Cann, M. Stoneking y A. C. Wilson (1987) «Mitochondrial DNA and Human Evolution» *Nature* 325: 31-36. La collaboración ente Pääbo y Wilson dio un feixe d'artículos: S. Pääbo, R. G. Higuchi y A. C. Wilson (1989) «Ancient DNA and the Polymerase Chain Reaction. The Emerging Field of Molecular Archaeology» *Journal of Biological Chemistry* 264: 9.709-9.712; A. C. Wilson y S. Pääbo (1993) «Miocene DNA Sequences - A Dream Come True?» *Current Biology* 1: 45-46, ente otres coses.

<sup>188</sup> *Homo sapiens: Epopeya d'un llinaxe* (2009) KRK, Uviéu (páx. 60).

<sup>189</sup> *Ibid.*, páx. 61.

la respuesta (si tamos énte una respuesta a cambeos climáticos), pero vamos algamar una idea más exacta del parentesco ente nós y los neandertales, pescanciar cómo evolucionemos y siacasu conocer la conservación o la dexebra de los xenes relacionaos cola fala y col desenrollu cerebral.<sup>190</sup>

¿Qué nos fai humanos? ¿Qué nos estrema d'otres especies como'l neandertal o'l chimpancé? Vien de publicase un artículu<sup>191</sup> nel que s'identifiquen trés xenes que nos deseparen d'otros primates. Xenéticamente somos mui paecíos al chimpancé, pero tenemos un fustaxe distintu y portámonos de forma diferente. Nesti estudiu dieron con dellos xenes non funcionales en primates, pero qu'esconsoñaron de la que los humanos s'esgayen del tueru evolutivu que nos aunía.

La comparanza ente'l nostru xenoma y lo del chimpancé (y otros primates como chimpancé, macacu, gorila y xibones, y l' orangután en della manera) fai aprucir *CLLUI*, *C22orf45* y *DNAH10OS* como xenes que yá taben presentes nel fonduxe de los primates, anque inactivos (tienen una secuencia de DNA desactivándolos). A la d'esconsoñar, espúlgase esa secuencia inactivadora d'unos xenes, qu'al tiempu garren otres secuencias activadores que-yos permiten dar proteína. Nun ye un fenómenu nuevo, yá fuera identificáu en mosques y dieldu, pero esti estudiu suxer que podía haber hasta 18 xenes nesta situación (nel estudiu publicáu, centráronse nuna rexón limitada del xenoma).

El tamaño de los cromosomes eucariotes, con millones de nucleótidos, entorga sobremanera cómo remanar la información codificada nesa molécula, lo que determina la necesidá d'arbíes bioinformátiques pa descifrar la conexón ente la información codificada nes

<sup>190</sup> *Ibid.*, páx. 63.

<sup>191</sup> D. G. Knowles y Aoife McLysaght (2009) «Recent De Novo Origin of Human Protein-coding Genes» *Genome Research* (n'imprenta).

secuencias nucleotídiques colos procesos fisiolóxicos y patolóxicos que se producen na célula.

Por exemplu, tenemos la secuencia d'un piñu parásitos, bacteries y otros organismos como protistes del grupu apicomplexa (col *Plasmodium* de la malaria), con un xenoma no que se perdieron munchos xenes por ser parásitos: *Meloidogyne hapla* tien 5.500 xenes menos que *Caenorhabditis elegans*, al nun precisar delles rutes metabóliques porque ye a garrar nutrientes del organismu que les agospia; piérdense los xenes que nun se necesiten.

Inda más, podemos entrugar d'ú vienen esos xenes nuevos: ¿de rexones que se dupliquen? ¿Tresferencia horizontal? La respuesta ye: depende, nel dieldu hai duplicaciones; en *M. hapla*, tresferencia horizontal de bacteries y plantes. Nes diatomees estímase qu'un 5% de los xenes remanecen de bateries. Y nel nuestru xenoma hai 223 xenes bacterianos que nun s'alcuentren n'invertebraos (la mayoría codifiquen enzimes que pasaríen directamente de bacteries al nuestru entepasáu).

## L'enemigu dentro: xenética del cáncer

Apocayá<sup>192</sup>, Jim Watson escribía nel *The New York Times* por cuenta de la guerra al cáncer:

<sup>192</sup> «The National Cancer Institute, which has overseen American efforts on researching and combating cancers since 1971, should take on an ambitious new goal for the next decade: the development of new drugs that will provide lifelong cures for many, if not all, major cancers». Equí Watson ta falando de la declaración del presidente Richard Nixon, en 1971, nel Congresu nos EUA, y sigue: «[A]fter my colleagues and I discovered the double helix of DNA, biology's top dogs then became its molecular biologists, whose primary role was finding out how the information encoded by DNA sequences was used to make the nucleic acid and protein components of cells. Clever biochemists must again come to the fore to help us understand the cancer cell chemically as well as we do genetically» (miércoles 5 d'agosto del 2009).

El *National Cancer Institute*, que vien supervisando los esfuerzos na investigación y na llucha contra'l cáncer nos EUA de magar 1971, tien qu'asumir un nuevu y ambiciosu obxectivu pa la década viniente: el desarrollu de medicamentos nuevos que proporcionen una cura de por vida pa munchos, sinón toos, tipos de cáncer.

Inda más, fai un llamáu a los bioquímicos pa que centren les sos investigaciones na química celular de les células canceroses.

Al poco de descubrir la doble hélix de DNA, los mandamases de la bioloxía convirtiéronse en biólogos moleculares, cola función d'averiguar cómo s'usaba la información codificada nes secuencies de DNA pa facer ácidos nucleicos y proteína que componien les células. Bioquímicos duechos tienen que volver a chanos un gabitu p'aidanos a entender la química de les células canceroses igual qu'entendemos la xenética.

Podemos analizar la historia de la bioloxía del cáncer en tres periodos. Entamando colos griegos, na medicina clásica, yá atopamos referencies al cáncer, aunque nun s'estrema ente inflamación, úrzules y neoplasia; mecíase too nuna teoría humoral de la enfermedá<sup>193</sup>. Los autores hipocráticos asociaben les propiedaes de los cuatro elementos (aire, agua, fueu y tierra) con cuatro humores (sangre, flema, felén mariello y felén prieto), nun esquema que se caltién hasta'l sieglu XVI (entá na dómina de Galeno, la bona salú basábase nel equilibriu d'estos humores).

Nel sieglu XIX<sup>194</sup> discútese si l'orixe del cáncer ye sistémico énte una etioloxía localizada. Na percepción clásica (remaneciendo de la teoría humoral con una visión constitucional, *diátesis*), un tumor surge d'un desequilibriu humoral. Apoyando una causa externa hai afayos como'l carcinoma epidermoide d'escrotu nos destupidores de chi-

<sup>193</sup> L. J. Rather (1978) *The Genesis of Cancer* John Hopkins University Press, Baltimore.

<sup>194</sup> El diellu atopámoslo na teoría celular. L'avance n'histoloxía, citoloxía y embrioloxía enconten l'empiezu de la bioloxía moderna.

menees de Londres (Percival Pott, 1775); anque en xeneral el cáncer sigue sendo consideráu una enfermédá constitutiva hasta los años trenta del sieglu XIX.

La primer hipótesis de mutaciones somáticas de Boveri<sup>195</sup> bábase nos estudos citolóxicos de David von Hansemann (1858-1920) pa danos la zapata a les investigaciónes contemporáneas del cáncer. Habíen espoxigar aína les investigaciónes en carcinoxénese con modelos animais. El nodiu gordianu pa la oncoloxía ye comprender los mecanismos moleculares y celulares qu'afalen a una célula escontra un xorrecimientu neoplásicu.

A pesar de que la bioloxía molecular apurrió contribuciones espectaculares nos últimos cincuenta años, la investigación del cáncer sigue empantanada. Primero falóse d'oncoxenes<sup>196</sup>, dempués vinieron los xenos supresores de tumores<sup>197, 198</sup>, una mestura d'entrambos los dos, mutaciones nel ciclu celular, apoptosis<sup>199</sup>. Persábase que treslocaciones cromosómicas pueden ser la causa y davezo tán asociaes con lleucemias<sup>200</sup>, pero yá s'acepta que cási que tolos cánceres, incluyendo

<sup>195</sup> Boveri (*Zur Frage der Entstehung maligne*, 1914) trabaya con güévares d'oriciu, desanicando'l noyu o fertilizándolu con espermatozoides. Apurrió la evidencia que precisaba la teoría que defendía que los determinantes del heriedu taben nel noyu celular y non nel citoplasma. Too ello ensin conocer el llabor de Mendel. Hai una traducción n'inglés (de Henry Harris), *Concerning the Origin of Malignant Tumours*, acabante publicar por Cold Spring Harbor Laboratory Press.

<sup>196</sup> R. J. Hübner y G. J. Todaro (1969) «Oncogenes of RNA Tumor Viruses as Determinants of Cancer» *PNAS* 64: 1087-1094.

<sup>197</sup> *Recessive Oncogenes and Tumor Suppression* (1989), coordináu por W. Cavane, N. Hastie y E. Stanbridge, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York.

<sup>198</sup> H. Harris (2004) «Putting on the Brakes». *Nature* 427: 201.

<sup>199</sup> J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie (1972) «Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-ranging Implications in Tissue Kinetics» *British Journal of Cancer* 4: 239-257.

<sup>200</sup> Tamién d'otros cánceres, nel de pulmón, de magar se produz una d'estes treslocaciones nel cromosoma 2 (2p, exactamente), activase la expresión d'un xen, ALK; fortunosamente, hai medicamentos, poco tóxicos como l'*Erlotinib*, eficientes nun 70% d'estos cánceres con activación del ALK (hai otros dos cánceres de pulmón caracterizaos: los que tienen mutación nel xen EGFR y los que tienen el K-Ras).

los tumores sólidos, presenten anomalías cromosómicas<sup>201</sup>, aunque nun se sabe cuál ye la so significación biolóxica.

El cáncer remanez d'una recatada sucesos xenéticos producidos al aldu seleccionaos de manera natural; ye difícil que dos casos sían xenéticamente hermanos. Si qu'así, ye d'aguardar un comportamientu similar, aunque en cada tipu hai sinfinidá maneres distintes nes que les célules reblaguen perriba los controles de xorrechamientu. Cambeos en dellos pocos xenos tienen munchu que ver nes xorrechamientu incontroláu. La identificación y caracterización de munchos d'esos xenos ye ún de los triunfos de la bioloxía molecular.

Esti conxuntu d'enfermedaes xenéticas que conocemos como cáncer remanez de mutaciones en célules somátiques y cambeos epixenéticos nos xenos que controlen el ciclu celular. Toles célules canceroses d'un paciente remanecen d'una célula única fundadora, esto ye, trátase d'un clon. El cáncer representa un escamamientu del mensaxe xenéticu y una pérdida de control celular del DNA que tienen.

Asina, en tan solo unes décades d'investigación sobre'l cáncanu, l'home conoz más de sí mesmu qu'en tola so existencia. Una de les primeres conclusiones que surdieron de les investigaciones más pioneres ye que'l cáncanu nun ye una única enfermedá, y que nun tien una causa común. Los amalecimientos a los que l'home taba avezáu, como la diabetes, el gripe o la hemofilia, son patoloxías debíes a una causa única: la falta d'insulina qu'indique a les célules qu'hai zucru, la presencia d'un virus qu'afeuta a les víes respiratories, o'l mal furrulamientu d'una riestra moléculas que participen na coagulación sanguínea. Pol contrario, el cáncanu ye un conxuntu d'enfermedades qu'abarca más de 200 patoloxías estremaes. Munches veces fálese de cáncanu de mamiella, de pulmón o de próstata, y paez como si fueran una mesma enfermedá que sal

<sup>201</sup> Y. Pan et al. (1999) «Characterization of Chromosomal Abnormalities in Prostate Cancer Cell Lines by Spectral Karyotyping» *Cytogenetic and Genome Research* 87: 225-232.

nun texíu o n'otru, neto que pues rompete un güesu la mano o del pie. Pero nel casu del cáncanu, les diferencies van muncho más lloñe que'l llugar onde surde. Afeuten a cómo espoxiga, cómo evoluciona, y lo más importante, cómo respuede a un tratamientu.<sup>202</sup>

Podemos consideralo'l resultáu d'una acumulación progresiva d'alteraciones xenéticas y ambientales: aneuploidía, reagrupaciones cromosómiques, mutaciones puntuales, deleciones y amplificaciones xenéticas<sup>203</sup>. Les células van amontonando cambios nel DNA por cuenta la exposición a los axentes corrosivos de la contorna (sustancias químiques, radiación, infecciones y dellos virus), o por cuenta d'errores na maquinaria enzimática que copia'l DNA de la que se deseparen<sup>204</sup>. Bien d'estos cambeos ígüenlos los sistemas de reparación celular, pero si dalgún d'esos fallucos soceden nun piñu xenes conocíos como oncoxenes o xenes del cáncer, entóncenes esa célula va empezar a comportase d'una manera estraña. La célula sáfase de les redes reguladores que controlen les respuestes a los factores d'espornolle y siguimientu de los ciclos celulares, apoptosis, reparación del DNA, estabilidá xenómica, anxioxénesis y p'acabu surde un clon neoplásicu con un perfil d'expresión xenética anómalu (velequí una de les característiques del cáncer, la proliferación anormal). Mutaciones nueves y más rabaseres d'expansión clonal terminarán evolucionando y xorreciendo incontroladamente. Eses agresives células neoplásiques terminarán espardiéndose a los texíos de la contorna y p'acabu metastaticen<sup>205</sup> a otres partes del cuerpu.

<sup>202</sup> X.A. Suárez Puente «Cáncer: Historia y perspectives» en *La ciencia n'otres palabres* (op. cit., páx. 140).

<sup>203</sup> D. Hanahan y R.A. Weinberg (2000) «The Hallmarks of Cancer» *Cell* 7: 100 (1): 57-70.

<sup>204</sup> Tenemos 30 trillones de células, que se dividen 10.000 trillones de veces; nel nuestro cuerpu prodúcense 10 millones de divisiones per segundu.

<sup>205</sup> J. Massagué (2009) «Evolución y metástasis del cáncer» *Revista de la SEBBM* 160: 22-25; y D. X. Nguyen, P. D. Bos y J. Massagué (2009) «Metastasis: from Dissemination to Organ-specific Colonization» *Nature Reviews Cancer* 9 (4): 274-284; o G. Christofori (2006) «New Signals from the Invasive Front» *Nature* 441: 444-450.

Cuidamos que tolos cánceres comparten la mesma patoxénesis. Ca-dún ye'l resultáu d'un procesu d'evolución darwiniana que se produz ente les poblaciones celulares dentro de los microambientes que proporcionen los texíos del organismu multicelular. Del mesmu xeitu que la evolución nel llibru de Darwin, el desenrollu del cáncer básase en dos procesos constitutivos, l'adquisición continua de variación individual hereditaria nes células individuales por mutaciones más o menos aleatorias, y la selección natural actuando na diversidá fenotípica resultante. La selección puede esbrozar les células qu'adquirieron mutaciones dañibles, o puede fomentar células con alteraciones que-yos confieren la capacidá de xorrecer y sobrevivir con más eficacia que les vecines. Dentro d'un adultu habrá miles de ganadores ruinos nesta competición. (...) Si qu'así, de manera ocasional, una célula adquiere un piñu de mutaciones ventayoses que-y permiten esporpollar de manera autónoma, invadir los texíos y metastaziar.<sup>206</sup>

El xorrecimientu celular ta controláu directamente (proto-oncoxenes) o indirectamente (xenes supresores de tumores). D'esta manera, mutaciones nos primeros darán hiperestimulación al tratase de xenes qu'estimulen el xorrecimientu celular; mentres que nel segundu casu, un xen inhibidor desactiváu da un xorrecimientu, pero nesti casu hai qu'alteriar entrambes les dos copies del xen.

<sup>206</sup> «All cancers are thought to share a common pathogenesis. Each is the outcome of a process of Darwinian evolution occurring among cell populations within the microenvironments provided by the tissues of a multicellular organism. Analogous to Darwinian evolution occurring in the origins of species, cancer development is based on two constituent processes, the continuous acquisition of heritable genetic variation in individual cells by more-or-less random mutation and natural selection acting on the resultant phenotypic diversity. The selection may weed out cells that have acquired deleterious mutations or it may foster cells carrying alterations that confer the capability to proliferate and survive more effectively than their neighbours. Within an adult human there are probably thousands of minor winners of this ongoing competition (...). Occasionally, however, a single cell acquires a set of sufficiently advantageous mutations that allows it to proliferate autonomously, invade tissues and metastasize». M. R. Stratton, P. J. Campbell y A. Futreal «*The Cancer Genome*» *Nature* 458: 719-724 (la cita ye de la páxina 719).



## V. Estudios xenéticos d'asociación (GWAS)

La xenética lleva años beneficiándose d'avances tecnolóxicos que permiten dir midiendo la variación xenética. Nos últimos cinco años, la investigación centróse n'estudios xenéticos d'asociación (GWAS) que proporcionen un bisturín afayadizu p'aisllar los principales alelos arreyaos a enfermadaes complexes<sup>207</sup> (n'enfermadaes multixéniques esta estratexa nun val), gracias a los que s'identificaron más de 250 loci. Nestos GWAS<sup>208,209,210</sup> tenemos un preséu nuevo pa desentrellizar la base xenética de munches causas comunes de morbidez y mortalidá n'humanos. L'enfotu ye dar con toles secuencies de DNA alternativas qu'afecten al riesgo d'enfermedá d'un individu ensin tener que secuenciar tol xenoma, mandándonos de técnicas estatísticas (inferencia estatístico), identificando patrones comunes de variación nel xenoma.

Na investigación del cáncer, estudios de recién, basándose na estratexa de GWAS, tán desanubriendo xenes d'interés na etioloxía del mal. Nel casu del cáncer de mamiella, analícese<sup>211</sup> 4.398 casos (con 4.316 controles). Entamando con 266.722 SNPs peñeren 12.711 en 390 casos de cáncer de mamiella (con 364 controles), que permiten identificar dellos xenes:

- FGFR2 (rs2981582 nel intrón 2)
- TNRC9 (rs12443621, rs8051542)
- MAP3K1 (rs889312)
- LSP1 (rs3817198)
- 8q (rs13281615)

<sup>207</sup> J. N. Hirschhorn y M. J. Daly (2005) «Genome-wide Association Studies for Common Diseases and Complex Traits» *Nature Reviews Genetics* 6: 95-108; y tamién W. Y. Wang et al. (2005) «Genome-wide Association Studies: Theoretical and Practical Concerns» *Nature Reviews Genetics* 6: 109-118.

<sup>208</sup> L. T. Amundadottir et al. (2006) «A Common Variant Associated with Prostate Cancer in European and African Populations» *Nature Genetics* 38: 652-658.

<sup>209</sup> J. Gudmundsson et al. (2007) «Genome-wide Association Study Identifies a Second Prostate Cancer Susceptibility Variant at 8q24» *Nature Genetics* 39: 631-637.

<sup>210</sup> M. Yeager et al. (2007) «Genome-wide Association Study of Prostate Cancer Identifies a Second Risk Locus at 8q24» *Nature Genetics* 39: 645-649.

<sup>211</sup> D. F. Easton et al. (2007) «Genome-wide Association Study Identifies Novel Breast Cancer Susceptibility Loci» *Nature* 447: 1087-1093.

La confirmación<sup>212</sup> del segundu exón de FGFR2 (rs1219648) vien d'otru estudiu qu'analiza'l cáncer en muyeres menopáusiques (528.173 SNPs en 1.145 casos de cáncer invasivo con 1.142 controles), verificando'l resultáu en 1.776 casos más y 2.072 controles.

Otra publicación que vien d'Islandia<sup>213</sup> analiza 311.524 SNPs en 1.600 pacientes (con 11.563 controles) collechando más xenos sospechosos:

- 2q35 (rs13387042)
- 16q12 (rs3803662) na arrodia de TNRC9.

La mayoría de les variantes xenéticas más corrientes identificaes nes estos estudios son responsables d'una fracción mui pequeño de la variación xenética.

La clasificación de los tumores anguaño ye bien simple. Históricamente, la patoxénesis molecular del cáncer féxose xen a xen. Per acio de semeyos moleculares (perfil d'expresión transcripcional<sup>214,215,216</sup>) basaos en técniques moleculares, con biochips o microrretícules, lo que cuidábemos que yera una simple categoría resulta ser una colección heteroxenio. Éntrase nuna dómina nueva: milenta xenos son analizaos nun experimentu, lo que ta camudando la manera en que se faen los diagnósticos y se diseñen los tratamientos (al empar que permite facer un siguimientu de la respuesta del paciente a la quimioterapia). D'esta miente, la bioloxía molecular entama apurrir dellos

<sup>212</sup> D. J. Hunter *et al.* (2007) «A Genome-wide Association Study Identifies Alleles in FGFR2 Associated with Risk of Sporadic Postmenopausal Breast Cancer» *Nature Genetics* 39: 870-874.

<sup>213</sup> Stacey *et al.* (2007) «Common Variants on Chromosomes 2q35 and 16q12 Confer Susceptibility to Estrogen Receptor-positive Breast Cancer» *Nature Genetics* 39: 865-869.

<sup>214</sup> P. J. M. Valk *et al.* (2004) «Prognostically Useful Gene-Expression Profiles in Acute Myeloid Leukemia» *NEJM* 350: 1.617-1.628.

<sup>215</sup> I. Hedenfalk *et al.* (2001) «Gene-expression Profiles in Hereditary Breast Cancer», *NEJM* 344: 539-548.

<sup>216</sup> C. M. Perou *et al.* (2000) «Molecular Portraits of Human Breast Tumours», *Nature* 406: 747-752.

preseos p'aldivinar qué xenos tán amplificaos, esborraos, o mutaos nun paciente<sup>217</sup>.

L'averamientu reduccionista de Vogelstein<sup>218</sup>, considerando'l fenómenu fuera'l so contextu, yá nun se puede siguir aplicando al estudiu de tumores. Nel so esquema secuencial mira por desplicar el procesu neoplásicu asociáu cola formación de tumores en cólon d'acorde cola evaluación histolóxica ensin considerar la historia natural d'esti cáncer. Tres l'advenimientu de los perfiles moleculares<sup>219</sup>, l'análisis histolóxicu tradicional ye cásiqúe tan primitivo como les práctiques tradicionales en delles tribus onde desaminaben faltriqueres de güesos pa dar cola respuesta a distintes entrugues. Ente los clones, aquellos tumores producidos por distintes lesiones tendrán distintes rutes xenétiques alteriaes que la estratexa terapéutica tien que considerar; l'estudiu global que dan estos perfiles moleculares permite una meyora nel diagnósticu y potencialmente estratexes individualizaes.

Les moléculas identificaes a lo llargo d'estes décadas nun solo contribuyen a pescanciar meyor cómo funcionen los procesos tumorales, sinón que tán entamando a aplicase al tratamientu de pacientes. Estes moléculas inhibidores d'anoxénesis podríen emplegase pal tratamientu de munchos tipos de tumores, bloquiando'l so espoxigue al inhibir la formación de los vasos sanguíneos tumorales. (...) [Los] inhibidores d'anoxénesis tán dirixíos frente a les célules sanes que formen los vasos sanguíneos, polo que s'espera qu'estes célules nun pongan tiez a estos fármacos. Per otru llau, como nes persones adultes cásiqúe nun hai formación de nuevos vasos sanguíneos, los efeutos secundarios sedrán mínimos, meyorando notablemente la calidá de vida de los pacientes. Llamentablemente, estos tratamientos antianoxénicos nun terminen coles

<sup>217</sup> P. J. French *et al.* (2005) «Gene Expression Profiles Associated with Treatment Response in Oligodendrogliomas» *Cancer Research* 65: 11.335-11.344.

<sup>218</sup> E. R. Fearon y B. Vogelstein (1990) «A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis» *Cell* 61: 759-767.

<sup>219</sup> Y. D. He y S. H. Friend (2000) «Microarrays —the 21st Century Divining Rod?» *Nature Medicine* 7: 658-659.

célules canceríxenes, solo col crecimentu de los vasos sanguíneos, polo que pa terminar dafechu col tumor debería combinase'l so usu col d'otros inhibidores qu'ataquen específicamente a les células tumorales.<sup>220</sup>

El cáncer ye la segunda causa de muerte nos países desenrolaos puramente dempués de les enfermedaes cardiovasculares<sup>221</sup>. Nos últimos años, la tasa de sobrevivencia ameyoró sobremanera, ente 1990-1995 algamóse un 60%. Si qu'así, entá hai ralura p'ameyorar col advenimientu de tecnoloxíes nueves que permiten identificar a nivel molecular les característiques del tumor. Les terapias tán ensin uniformizar: como hai sinfinidá de cánceres (definíos d'acorde con característiques celulares y histolóxicos), la prognosis pa los pacientes depende mucho del casu específicu. Por exemplu, pal cancer de mamiella algámase un 97% sobrevivencia a los cinco años si'l tumor ta localizáu, mentres que si yá hebo metástasis esta sobrevivencia redúzese al 22%. La comparanza d'estes cifres col cáncer de fégadu danos un 15% y un 2% respectivamente, nuna amuesa de la especificidá nes distintes subpoblaciones, munches d'elles con una prognosis bien probe.

Alteraciones persistentes nos cromosomes de células canceroses son amañoses porque davezo lleven a la identificación de xenes arreyaos a esos puntos onde se fienden les frebes de DNA. La des-

<sup>220</sup> X.A. Suárez Puente (*ibid.*, páx. 141)

<sup>221</sup> La etiología del cáncer tamién depende del mal. Hai muchos factores implicaos, dende un componente xenéticu hasta factores ambientales talo que la exposición a radiación o fumar. Un meyor entendimientu d'esta etiología llevarános a amernorgar los factores ambientales (como les campañas de concienciación pa dexar de fumar). Na identificación y control d'estos componentes ye onde tendrá que basase la prevención. La detección a tiempu del mal tamién ye la única manera de reducir el xorrecimientu na incidencia de tumores dañinos, anque l'ausencia de tratamientos profilácticos amañosos, sacante la ciruxía selectivo, nun van modificar estes cifres mucho. De manera xeneral, un factor de riesgu ye la edá (el cáncer ye la primer causa de muerte de 35 a 70 años) y les proyecciones demográfiques de delles axencies suxeren que la vieyera de la población en países desenrolaos fadrá que'l cáncer sía un problema de salú importante por más qu'amenorgue la exposición a factores ambientales. L'*American Cancer Society* fai una estimación añal, d'acorde cola última, onde un 25% de les muertes nos EUA son pol cáncer: A. Jemal *et al.* (2009) «Cancer Statistics, 2009» *Cancer J Clin* 59: 225-249.

cripción de bien d'oncoxenes remanez de la clonación d'esos puntos de francedura recurrentes en tumores<sup>222</sup> (sobremenera en sarcoma y lleucemies).

Un meyor entendimientu de les aberraciones cromosómiques habrá permitir una meyor prognosis basada nos cambeos histolóxicos acomuñando nel deseño de terapias afayadices<sup>223</sup>, optimizando los tratamientos disponibles.

¿Cómo surde'l cáncanu? Pue dicise que los tumores son el peaxe que paga l'home por ser un organismu tan complexu y vivir tantos años (...) los animales somos organismos pluricelulares, formaos por billones y billones de células, que s'organicen n'estructures percomplexes como un vasu sanguiniu, un fégadu o un güeyu. Esta complexidá fai necesario un control per-estrictu pa facer que tolos texíos faigan el so llabor, que tengan el númberu de células necesariu, nin más nin menos, y que'l conxuntu l'organismu furrule adecuadamente. Poro, hai una riestra mecanismos qu'aseguren que les células solo se dividan cuando-yos toque, por aciu de señales específiques llamaes factores d'espoxigue, y tamién por otres moléculas llamaes hormones, y otres señales más complexes (...) les células d'un texíu solo se dividen en respuesta a una señal d'espoxigue. Nel casu d'una mancadura, entaína una bayura señales pa que les células del pelleyu zarren la fería y espoxiguen vasos sanguíneos pa rexenerar esi texíu. Toos estos procesos nun sedríen posibles ensin la existencia de señales qu'indiquen a les células que tienen de dividise, coordinando la igua de texíos o la formación de nueves estructures. N'iguándose la llaceria, la señal d'espoxigue desapaez, y les células del pelleyu dexen de dividise.<sup>224</sup>

<sup>222</sup> Y. L. Chua *et al.* (2009) «The NRG1 Gene is Frequently Silenced by Methylation in Breast Cancers and is a Strong Candidate for the 8p Tumour Suppressor Gene» *Oncogene* (n'imprenta).

<sup>223</sup> Dexuro qu'estes terapias, lo mesmo que pasa col VIH o cola malaria, tendrán que se basar en combinaciones de medicamentos, pa evitar resistencies; ver nota 227.

<sup>224</sup> X.A. Suárez Puente (*ibid.*, páxs. 129-130).

L'análisis cromosómicu de célules dañines de lleucemias son un encontu nel diagnósticu, anque estos preseos tán cambiando de la que podemos encarar la secuenciación de tumores<sup>225,226</sup>. Con esta tecnoloxía<sup>227</sup>, el númberu de xenos asociaos col cáncer pasará de los 2.000 (conocemos 350 mutaciones asociaes col cancer, pero hai que secuenciar miles de xenomes pa pescanciar la base xenético del cáncer). Nesti sen, la secuenciación del xenoma de la lleucemia mioide aguda (AML) yá fruteció identificando, d'ente cientos de mutaciones (750), cuáles contribuin al desenrollu del cáncer (64); delles d'éstes yá s'asociaben cola AML. D'esta miente, tamos peñerando mutaciones identificando les más corrientes na patoloxía (nesti casu paez que'l xen IDH1 ye importante nel progresu de la enfermedá). Tamos nel empiezu: investigadores na nuestra universidá tán secuenciando la lleucemia linfocítica crónica (CLL) dientro del International Cancer Genome Consortium<sup>228</sup> (FIGURA 5).

<sup>225</sup> T. J. Ley et al. (2008) «DNA Sequencing of a Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukaemia Genome» *Nature* 456: 66-72.

<sup>226</sup> E. R. Mardis et al. (2009) «Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome» *NEJM* 361: 1.058-1.066. Nesti estudiu afayaron delles mutaciones acumulaes a lo llargo la vida'l paciente que pueden ser la causa de la lleucemia. La identificación de mutaciones puede servir pa personalizar el tratamientu (tresplante de médula o quimioterapia).

<sup>227</sup> El secuenciamientu del xenoma de dos tumores del mesmu cáncer de mamiella, un tumor primariu y ún metastásicu que surdió a los nueve años, suxeren dellos mecanismos xenéticos na progresión del cáncer. Dieron con 32 mutaciones somátiques qu'alterien proteínes nel tumor secundariu. Na comparanza ente entrambos los dos tumores rescampa que 19 mutaciones nun apaecen nel tumor primariu, suxiriendo que surdieron de la que s'esparde'l cáncanu; otres 6 mutaciones namás apaecen en delles célules del tumor primariu, lo que suxer una esbilla d'estes mutaciones de la que miedra'l cáncanu clisando otres célules. Velequí un posible problema pa definir estratexes terapéutiques: si'l tumor ye heteroxeniu, delles célules responderan a un tratamientu, mentres qu'otres non, lo que desplucaría que resurdiera'l cáncer. S. P. Shah et al. (2009) «Mutational Evolution in a Lobular Breast Tumour Profiled at Single Nucleotide Resolution» *Nature* 461: 809-813.

<sup>228</sup> Hai más de 500 muestres de tumores y 70 biopsies de los pacientes que se pueden emplegar de control.

Podemos ser optimistes. Si miramos p'atrás na historia de la bioloxía celular, la busca pa entender qué dirixe la investigación fundamental arreveleará siendes nueves por derrotar, non namás n'oncoloxía sinón n'otres estayes de la investigación qu'entá nun somos a columbrar.

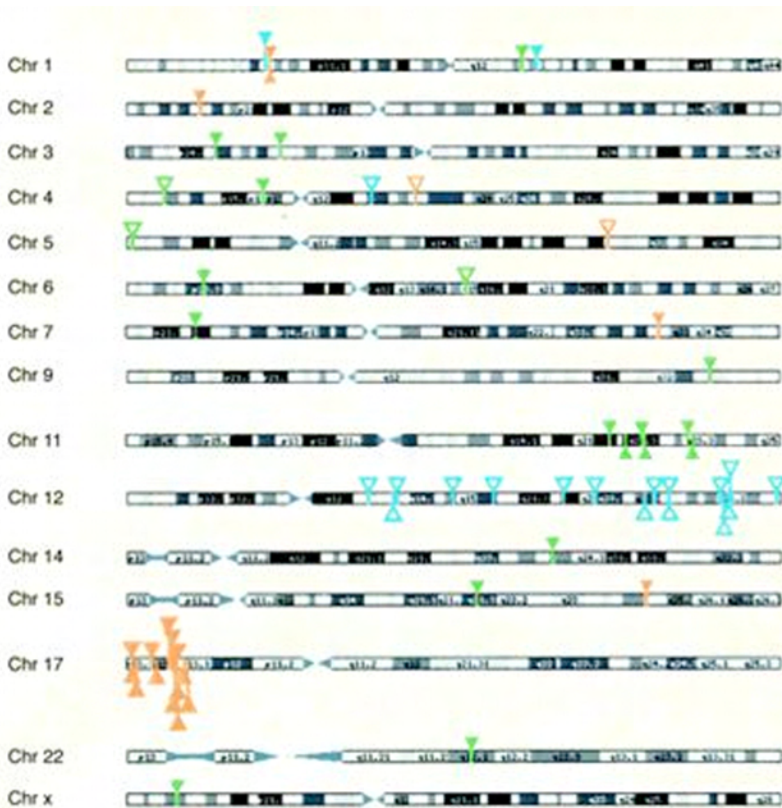


FIGURA 5. Delles anomalíadas cromosómicas en CLL: deleciones (del17p13, en naranxa y del11q22-23, en verde) y una trisomía (tri12, n'azul). Los triángulos vacíos tán sobrexpresaos y los rellenos tán reprimíos.

## Criando vida

Décades de manipulación xenético faen que la inserción, deleción y cambios nos xenos de microbios sían rutina en llaboratoriu<sup>229</sup>. Tamos adquiriendo la capacidá de controlar directamente la evolución de les formes vives nel planeta (la primer vez en 4.000 millones d'años). Expresiones amasuñaes como «xugar a ser Dios»<sup>230</sup> chisquen les crítiques, pero nun ye dalgo nuevo; lo mesmo pasó nel sieglu XIX cola ciruxía o'l sieglu pasáu cola medecina reproductiva.

Nos primeros 4000 millones d'años, la naturaleza modeló la vida na Tierra. Los xenos más eficientes sobrevivieron afalao poles fuerces de la selección y l'azar, y la evolución aseguró qu'espolletaren. (...) Hasta qu'hai unos 10.000 años, los nuestros entepasaos dieron n'axuntase n'aldees, punxéronse a trabayar la tierra y a domesticar animales. D'ehí pasemos a los hachos de piedra y les telares, que col tiempu llevaron a espoxigar la collecha y recobrar cebera vario p'alimentar una civilización. Enrazar cabres y gochos dio pasu a la fabricación de metal y máquines. A la llarga, surdieron especies nueves, basaes nos rasgos esbillaos, al tiempu qu'otres foron refugaes.

De la qu'entama'l sieglu XXI, la nuestra capacidá de modificar los componentes más pequeños de la vida per acio de la bioloxía molecular, apurriónos un poder que nin aquellos que son a exercelu de la forma más amañosa pescancien dafecho. El dominiu del home sobre de la naturaleza viense prediciendo dende hai sieglos (Bacon aporfaba nello y Blake tarrecíalo no más fondero). Si qu'así, pasaron poco más de cien años, de magar Gregor Mendel

<sup>229</sup>Nes fragües biolóxiques, trabáyase con *biolladriyos* (como los llama Tom Knight nel Massachussetts Institute of Technology, MIT) fechos de retayos de DNA (y yá tán apaeciendo empreses nesti ámbitu, como Ginkgo BioWorks). L'artemisia ye un tratamientu pa la malaria resistente a quinina, pero ye caro (1,5 dólares la dosis). De xenos d'una docena organismos enregodonaron un paquetucu DNA replicando la ruta metabólica de síntesis d'amorfadieno, un precursor de l'artemisia fácil de convertir na sustancia activo (reduciendo'l coste del tratamientu por un factor d'un millón): V. J. Martin *et al.* (2003) «Engineering a Mevalonate Pathway in *Escherichia coli* for Production of Terpenoids» *Nature Biotechnology* 21: 796-802.

<sup>230</sup>Nenguna de les relixones principales punxo obxecciones a la síntesis de vida pol llaboratoriu de Craig Venter (los americanos son mui aquello, sobremanera si existe'l peligrosu de qu'una relixón condergue'l llabor d'una empresa). Polo tanto la fras «xugando a ser Dios» ye cosa de la prensa. El mandáu de toles relixones ye emplegar el conocimientu en porgüeyu de la humanidá.



demostrara que les características definitories d'un arbeyu (forma y grandor de la planta, y color de la grana, por poner delles), tresmitiense d'una xeneración a la siguiente d'una manera que somos a predicir, repetir y codificar.<sup>231</sup>

Movémonos nun tarrén montuno de la que cruciamos la raya ente lo vivo y lo inanimao. Si nos esmuel la dimensión cultural, entós ye meyor nun se poner a estudiar ónde empaten nanotecnoloxía y biotecnoloxía. En disciplinas como la química nun ye novedá cruciar esa raya, y nel sieglu XIV, de la que Friedrich Wöhler (1800-1882) sintetiza la urea, esñízose definitivo'l mitu metafísicu de la fuerza vital, confirmando, al empar, que la química puede producir materiales vivos sintetizaos artificialmente; velequí cómo se desancia'l vitalismu:

La vida nun ye una sustancia, ye un fenómenu mecánicu, dinámicu y cinécticu que vien determináu por reacciones físico-químiques. (...) L'agrupación de reacciones físico-químiques, cómo s'asocien y soceden n'harmonía, ye lo que constitúi la vida, y el problema de la síntesis de la vida consiste n'harmonizar estos fenómenos físico-químicos.<sup>232</sup>

<sup>231</sup> «For the first four billion years, life on Earth was shaped entirely by nature. Propelled by the forces of selection and chance, the most efficient genes survived, and evolution insured that they would thrive. (...) Then, about ten thousand years ago, our ancestors began to gather in villages, grow crops, and domesticate animals. That led to stone axes and looms, which in turn led to better crops and a varied food supply that could feed a larger civilization. Breeding of goats and pigs gave way to the fabrication of metal and machines. Throughout it all, new species, built on the power of their collected traits, emerged, while others were cast aside.

By the beginning of the twenty-first century, our ability to modify the smallest components of life through molecular biology had endowed humans with a power that even those who exercise it most proficiently cannot claim to fully comprehend. Human mastery over nature has been predicted for centuries—Bacon insisted on it, Blake feared it profoundly. Little more than a hundred years have passed, however, since Gregor Mendel demonstrated that the defining characteristics of a pea plant—its shape, its size, and the color of the seeds, for example—are transmitted from one generation to the next in ways that can be predicted, repeated, and codified». M. Specter (2009) «A Life of its Own—Where Will Synthetic Biology Lead Us?» *The New Yorker*, nel númberu de setiembre.

<sup>232</sup> «La vie n'est pas une substance, c'est un phénomène mécanique, dynamique et cinétique déterminé par des actions physico-chimiques. (...) C'est leur groupement, leur mode d'association et de succession, leur harmonie qui constitue la vie, et le problème de la synthèse de la vie se présente comme devant consister à harmoniser ces phénomènes physico-chimiques» S. Leduc (1910) *Théorie physico-chimique de la vie et générations spontanées* Poinso, Paris, páx. 182. Stéphane Leduc acuñó'l términu *bioloxía de sistemes*, anque nun lu podemos considerar un precursor al defender la xeneración espontanio.

Podía dicise qu'esta disciplina surdió ente los alambiques de los alquemistes, aunque énte ún d'estos sabicaños, envede cristales d'azufre y minerales con nomes raros como realgar o orpimente, díbemos alcontrar tubos d'ensayu y ordinadores. Yá dicía Jacques Loebe (1859-1924) que nun tenemos evidencia de que «la producción artificial de materia vivo tuviera de cullá les posibilidaes de la ciencia» aporfando «o tenemos éxitu na producción de materia vivo de forma artificial, o tenemos que dar cola razón pola que ye imposible»<sup>233</sup>.

L'arbía básica de la bioloxía de sistemas ye, ensin duldes, la síntesis de xenes qu'habrá afilvanar les pieces de 100 Mb sintetizaes, pa dar un DNA más llargu<sup>234</sup>. Esta síntesis química ye muncho más cimble y permite'l diseñu de proteínes nueves dafecho. Equí entrecrúciense'l dominiu y perfección de la naturaleza; tamos ximelgando la cimentación d'esta naturaleza.

Un pasu filosóficu mui importante na historia de la nuestra especie. Tamos pasando de lleer el códigu xenéticu a escribilu. Lo que nos apurre la capacidá hipotéticu de facer coses qu'examás nun consideráramos.<sup>235</sup>

Cola alienación del xen arreyada a estos avances, tenemos la posibilidá de modificación de xenes específicos como dalgo que se-y

<sup>233</sup> J. Loebe (1912) *The Mechanistic Conception of Life: Biological Essays* The University of Chicago Press. Les cites, na reedición de BiblioLife (2008): «the artificial production of living matter is beyond the possibilities of science» (*ibid.*, páx. 5) y «we must either succeed in producing living matter artificially, or we must find the reasons why this is impossible» (*ibid.*, páxs. 5-6).

<sup>234</sup> Los precios de la síntesis de DNA cambiaron muncho nestos años. La multinacional Monsanto calcula en 1974 que secuenciar un xen diba costar 150.000.000 de dólares (un xen son unos 27.894 nucleótidos, unes ocho páxines con lletra mui menudo, como la d'esta notuca); en 1998 yeren 150 dólares y nel 2001, menos de 50\$. Nos años 1980s pagábase 640\$ por cada nucleótidu mentres qu'agora sintetizar 15.000 nucleótidos cuesta 500\$.

<sup>235</sup> Declaraciones de J Craig Venter nel periódicu *The Guardian* el 6 d'otubre del 2007: "a very important philosophical step in the history of our species. We are going from reading our genetic code to the ability to write it. That gives us the hypothetical ability to do things never contemplated before".

ofrecerá al individu. Intervenciones biotecnolóxicas al serviciu de la perfección conviértense n'obxectos de deseyu.

Hai unos 500 xenos que paez que se conserven en munches especies. Tán agrupaos de la mesma manera. Per acio d'análises estatísticos rescampa cómo formen una rede que suxer una ambiente mineral pal empiezu de la vida<sup>236</sup>; cóncense como'l paleoma (del griego *παλαιος* 'antigo'), onde tenemos xenos que sinteticen los elementos básicos de la célula, como sintetases de RNA<sub>p</sub>, xenos de la división celular y la maquinaria de trescripción y traducción, col ribosoma nel ciernu. Si qu'así, nel paleoma atopamos xenos que nun son precisos pa sobrevivir en condiciones de llaboratoriu<sup>237</sup>. Pola contra, el cenoma (*κοινος* 'corriente') atopa xenos que permiten al organismu vivir en dellos nichos ecolóxicos (corrientemente adquiríos por tresferencia horizontal).

Nun podemos escaecer qu'un xen puede ser necesariu pa la vida nunes circunstancies específiques, pero non n'otres. Por exemplu, *M. genitalium* tien dos xenos pal tresporte d'azucres: ún pa la fructosa y otu pa la glucosa. Si entrambos los dos azucres tán disponibles, y quítase ún d'ellos, la célula sobrevive, pero si namás hai glucosa y quítase'l xen responsable del tresporte d'esi azucres, entós la célula nun sobrevive. Otra vuelta topamos col entornu interaccionando col códigu xenéticu.

<sup>236</sup> Les primeres estrelles fórmense nel universu, hai 12.000 millones d'años, de gas, compuestes d'hidróxenu y helio. En 5.000 millones d'años producieron abondo carbonu, nitróxenu, osíxenu y elementos pesaos pa entamar a producir planetes. D'esta miente, hai 4.500 millones d'años orixínase'l nostru sistema solar (l'universu formóse hai 13.700 millones d'años como evidencia la radiación de microondes de fondu) y en 500.000 años, namás, desenróllase la química complexu que vemos nel planeta. A. Danchin (1989) «Homeotopic Transformation and the Origin of Translation» *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 54 (1): 81-86.

<sup>237</sup> G. Fang et al. (2005) «How Essential are Nonessential Genes?» *Molecular Biology and Evolution* 22: 2.147-2.156.

Un virus o un ribosoma fórmense de forma espontanio si tolos elementos precisos tán disponibles nel mediu; distintes fuerces moleculares, xuntures d'hidróxeno y Van der Waals, fáenlo posible. En bioloxía ye corriente considerar propiedaes emerxentes: una molécula ensamblada tendrá propiedaes que nun afayamos nos componentes individuales.

Construir un sistema químico capaz de replicación y evolución yá ye posible, encontándose nun llabor d'años qu'entamó cola síntesis de DNA, RNA y proteínes. Pa fabricar esta célula mínima hai que definir los componentes precisos pa cada subsistema, facer análisis cinéticos detallaos que llevarán a l'ameyoramientu de los métodos de síntesis de biopolímeros, biosensores y moléculas terapéutiques *in vitro*. George Church describe un xenoma mínimo de 113.000 nucleótidos con 151 xenes<sup>238</sup>, que nun entardará en producir *in vitro*.

Científicos del J. Craig Venter Institute<sup>239</sup> sintetizaron el xenoma completo de la bacteria *Mycoplasma genitalium* de 582.970 nucleótidos, anque esti grupu sigue una estratexa distinta, el tresplante (extiéndese equí la fazaña de la clonación de la oveya Dolly). Esti artículu sigue<sup>240</sup> a la caracterización del xenoma más pequeñu que puede espoxigar en cultivu. Un experimentu que conceptualmente apoya la imaxe de la célula como un ordenador. Venter remana una lóxica informática. Pa él, los organismos vivos son como ordenadores (nos que *hardware* y

<sup>238</sup> A. C. Forster y G. M. Church (2006) «Towards Synthesis of a Minimal Cell» *Molecular Systems Biology* 2: 45; y A. C. Forster y G. M. Church (2007) «Synthetic Biology Projects *in vitro*» *Genome Research* 17: 1-6.

<sup>239</sup> Gibson *et al.* (2008) «Complete Chemical Synthesis, Assembly and Cloning of a *Mycoplasma genitalium* Genome» *Science* 319: 1.215-1.220. Esti organismu tien unos 550 xenes.

<sup>240</sup> J. I. Glass *et al.* (2006) «Essential Genes of a Minimal Bacterium» *PNAS* 103: 425-430. Disponible nel arquivu d'EMBL col número d'accesu L43967.

software pueden deseparase). Nesa metáfora informática, la vida vese como un procesu manipulable, llantando la información como una categoría (xunta materia, enerxía, espaciu y tiempu) ensin tener que char mano de nengún principiu de cullá de la física<sup>241</sup> (dalgo non deseñable nestos tiempos nos que muncha xente rique principios externos p'aceptar la so existencia nesti planeta).

Agora sabemos cómo arrancar un sistema de cromosómicu. Nun importa si'l DNA sintetizóse químicamente nuna célula o nun tubu d'ensayu. Hasta esti momentu, si sintetizabas un cromosoma teníes el problema de qué podíes facer con ello. Sustituir el cromosoma en células, si furrula, paez la forma más amañoso de reemplazar ún existente nun sistema vivu. Nun sabíemos si diba funcionar. Agora sabémoslo.<sup>242</sup>

La síntesis *in vitro* d'esti xenoma féxose de cuatro pieces ensamblaes<sup>243</sup> n'*Escherichia coli* (pa ser quien a clonar fragmentos más curiosos, el vector afechiscu ye'l dieldu *Saccharomyces cerevisiae*). Tresplantando'l xenoma de *M. mycoides* (clonáu en dieldu) nuna célula de *M. genitalium* (miedra muncho más rápido) terminaron con una célula artificial col xenoma manipulao<sup>244</sup>. Velequí la sienda que tán explorando compañíes como Synthetic Genomics Inc. o la californiana LS9 Inc. en ficies de producir biocombustibles, petrolio sintético y formes d'enerxía llimpio, peñerando y manipulando xenos. Cuasimen-

<sup>241</sup> Na física tamién s'inclui la información como una categoría independiente de la realidá. A. Steane (1998) «Quantum Computing» *Reports on Progress in Physics* 61: 117-173.

<sup>242</sup> J. Craig Venter: «Now we know we can boot up a chromosome system. It doesn't matter if the DNA is chemically made in a cell or made in a test tube. Until this development, if you made a synthetic chromosome you had the question of what do you do with it. Replacing the chromosome with existing cells, if it works, seems the most effective way to replace one already in an existing cell systems. We didn't know if it would work or not. Now we do». *Edge* 234 (24 xineru 2008).

<sup>243</sup> La bacteria extremófila *Deinococcus radiodurans* ye como una máquina d'ensamblar xenones: ye a reparar el xenoma dempués d'una irradiación de 5.000 Gy (qu'esñiza'l xenoma en cientos de cachuchos).

<sup>244</sup> C. Lartigue et al. (2009) «Creating Bacterial Strains from Genomes That Have Been Cloned and Engineered in Yeast» *Science* (n'imprensa).

¿Ónde tamos dempués de venti años col xenoma humano?

te alquimia xenética que quita delles característiques d'una especie convirtiéndola nuna especie nueva.

La ciencia aproclama la so ignorancia, y la xenómica nun ye diferente. Como víemos nel textu, contra más sabemos, más seguros tamos de lo poco que sabemos. Al proxectu xenoma humano siguen proxectos como ENCODE, *1000 Genomes* o la caracterización del xenoma del cáncer. Los científicos, fuxendo del pragmatismu, decatámonos tolos díes de la inmensidá de la nuestra ignorancia, rayamos la superficie y l'actividá científica céntrase, de magar el sieglu XVII que conforma la sociedá moderna, en diseñar escenarios distintos (aunque impliquen un cambeo de paradigma) en ficies d'explorar les distintes posibilidaes que nos lleven a dominar la naturaleza<sup>245</sup>. De la que s'entama una investigación, nun se sabe en qué va aparar la cosa (la ciencia nun avanza de manera llinial) y probablemente la sociedá contemporanio entá nun tea tresnao pa tratar dellos asuntos.

La secuencia completa del xenoma de cientos d'especies facilitanos la llista de pieces pa encarar l'estudiu d'organismos, células o la caracterización funcional del xen. Les tecnoloxíes d'altu rindimientu tán xenerando cantidaes descomanaes d'información describiendo la naturaleza de xenes, proteínes y les sos interacciones na célula. Per acio de la combinación de técniques informátiques xunta datos de llaboratoriu tamos identificando redes celulares y moleculares, y identificando un bon númeru de xenes potencialmente implicaos na enfermedá. El retu agora ye dar cola manera d'integrar estos datos pa pescanciar los sistemas biolóxicos y la base molecular de la enfermedá.

<sup>245</sup> Si qu'así, como toa toa actividá humana pasa per una peñera cultural, los científicos nun se pueden enfotar con certeza absoluto na cultura na que medraron, aunque, como humanos, tolo que se vierte nel sistema nerviosu pápenlo (dafecho) y tendrá della influencia.

Bien me prestaba zarrar esta obra col optimismu de Goethe (1749-1832), de la que se refier a «esa escritura secreto, que cualquier persona llibre de prexucios podía lleer»:

(...) Nun te puedo decir lo fácil que ye se me ta faciendo lleer el llibru de la naturaleza, pagó la pena l'esfuerzu cola ortografía, agora toi progresando de sópitu, y la mio alegría ye indescriptible. De tolo que toialcontrando, sigo ensin dar con nada inesperao. Too ye coherente y tien sentíu, porque nun tengo un sistema, y nun quiero otro que la verdá.<sup>246</sup>

Pero como yá quedaría claro, tamos como Sísifo, y de la que columbramos el cume, vemos cómo se nos esmuz el piedru cembu abaxo:

La naturaleza ye un llibru, una carta, una fábula (nel sen filosóficu) o como la quieras llamar. Supongamos que perconocemos toles lletres, somos a pronunciar y solletriar toles palabres, hasta sabemos en qué llingua ta escrito. ¿Ye abondo pa entender un llibru, o inda más, vulgar el so carácter, o extrayer la so sencia?<sup>247</sup>

<sup>246</sup> WA 7: 229 (xuno 1786) «...Wie lesbar mir das Buch der Natur wird, kann ich Dir nicht ausdrücken, mein langes Buchstabieren hat mir geholfen, jetzt rückt's auf einmal, und meine stille Freude ist unaussprechlich. So viel neues ich finde, so find ich doch nichts Unerwartetes, es paßt alles und schließt sich an, weil ich kein System habe und nichts will als die Wahrheit um ihrer selbst willen...». Goethe precúpase poles ambigüedades de la naturaleza nel *Faust*, onde'l protagonista, en cata d'una autoridá epistémica, quier interpretar l'empiezu del Evanxeliu de San Xuan («Nel principiu existía'l Verbu») no que podía zarrar el círculu d'esta conferencia volviendo a un análisis semióticu de la vida (nun yeren pocos los autores que nel sieglu XVIII, dientro la *Naturphilosophie*, tentaben d'interpretar la poesía de la naturaleza).

<sup>247</sup> Nuna carta al so amigu Johann Georg Hamann (1730-1788) n'avientu de 1759, Immanuel Kant diz: «Die Natur ist ein Buch, ein Brief, eine Fabel (im philosophischen Verstande) oder wie Sie sie nennen wollen. Gesetzt wir kennen alle Buschstaben darinn so gut wie möglich, wir können alle Wörter syllabiren un aussprechen, wir wi en so gar die Sprache in der es geschrienen ist —Ist das alles schon genug ein Buch zu verstehen, darüber zu urtheilen, eine Charakter davon oder einen Auszug zu machen». H. Weber (1904) *Hamann und Kant: Ein Beitrag Zur Geschichte Der Philosophie Im Zeitalter Der Aufklärung* C. H. Beck, Múnic (na reedición de BiblioLife d'esti añu 2009, cito la pág. 43



Exemplar de baldre editáu pal

**DCA<sup>09</sup>**

# II Día de les Ciencies Asturianas

10-XI-2009. Uviéu. Asturias

diagrama **shutterstock**



GOBIERNU DEL PRINCIPÁU D'ASTURIAS

CONSEYERÍA DE CULTURA Y TURISMU