

“Cada dia ens enfrontem amb èxit a centenars d’amenaces víriques”

Dulls inquietos i somriure fàcil, aquest gallec de quaranta-tres anys és considerat un dels majors experts europeus en ARN. Des de fa tres anys és investigador de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA) i dirigeix un grup d’investigació al Centre de Regulació Genòmica (CRG), a Barcelona. Abans va passar-se cinc anys a Massachusetts (EUA) i set a Heilberg (Alemanya), on es va dedicar a estudiar els processos pels quals les cèl·lules extreuen dels gens les informacions que necessiten per viure, un procés que es coneix com processament (*splicing*) alternatiu i que garanteix la supervivència dels éssers vius.

—És real l’amença de la grip aviària?

—Vivim envoltats d’amenaces. I sempre és possible que aquestes amenaces esdevinguin una pandèmia. Ara hi ha motius per témer el virus de la grip aviària i és important ser conscients dels riscos i prendre precaucions. Però no hem de ser alarmistes ni veure perill on no n’hi ha. Aquest virus porta molt de temps al sud-est asiàtic; la novetat i el que ens sobta és que ara s’estengui per tot el món ràpidament a través dels ocells migratoris. De moment, només pot infectar les persones que estiguin en contacte directe amb els ocells, però no es contagia entre humans. Els casos de gent afectada pel virus són esgarriposos, però no hi ha risc real de pandèmia. A més, els sistemes sanitaris estan suficientment avançats perquè, fins i tot en el pitjor dels casos, es pugui contenir la malaltia.

—Què ens fa tanta por?

—Si aquest virus comença a poder-se transmetre entre persones, si arriba a

Juan Valcárcel és investigador en biologia molecular al Centre de Regulació Genòmica de Barcelona i un dels principals experts europeus en ARN. Explica els mecanismes de contagi de la grip aviària i la nova feina que ha generat la seqüenciació del genoma humà.

combinar la transmissivitat dels virus humans amb la patogenicitat dels virus aviars, es pot produir una pandèmia enorme. I és que els virus muten. Tot i així, el sistema immunològic humà està preparat per atacar-ne moltes parts i destruir-los. El problema amb el virus de la grip aviària és que té vuit gens i cada un produeix una proteïna diferent; d’aquestes, n’hi ha dues que actuen justament sobre els anticossos del sistema immune, debilitant-los o eliminant-los. A més, hi ha un altre problema afegit: la capacitat de recombinació dels virus. Els que infecten les aus i els que infecten els humans es poden trobar, posem per cas, en una mateixa cèl·lula d’un porc (un animal que pot

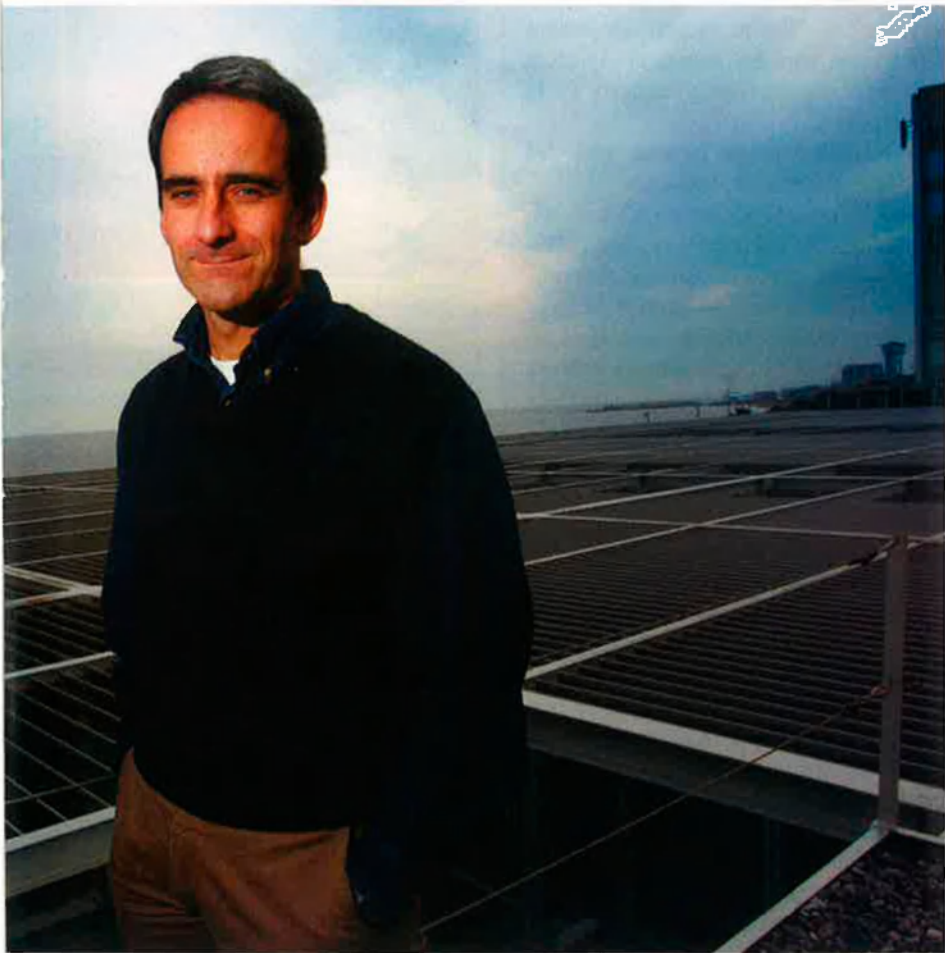


patir un contagi per ambdós) i intercanviar els seus gens; els nous virus que sorgeixen són fruit d’una nova combinació de mutacions i poden sumar a la transmissivitat dels virus humans la patogenicitat dels aviars. Així, la grip asiàtica podria convertir-se en un virus capaç de transmetre’s entre persones, estendre’s molt ràpidament i afectar una part molt important de la població. El 1918 va passar una cosa similar, quan la denominada grip espanyola va provocar la mort del 10% de la població del continent europeu, més fins i tot que la Primera Guerra Mundial.

—Com infecta el virus un organisme?

—El virus té una proteïna que es diu hemaglutinina, que li serveix per a entrar a les cèl·lules: s’hi enganxa, aquestes se l’empassen i una vegada a dins es comença a replicar. Quan es forma el virus, una altra proteïna, la neuraminidasa, l’ajuda a trencar les connexions amb la cèl·lula per poder sortir.

—Com una mena de cavall de Troia...



—Exactament! El que pot passar és que el virus sigui capaç d'entrar-hi, però no de sortir-ne bé. O que els mecanismes pels quals es transmet —que acostuma a ser la saliva per aerosols o petites gotes—, o la capacitat per infectar un organisme, estiguin minvats. Si es produeixen les mutacions adequades en aquestes dues proteïnes, l'hemaglutinina i la neuraminidasa, la transmissió pot ser molt més eficaç. Això és el que hem de témer! El problema és que és impossible predir les mutacions que s'han de produir i ni tan sols saber si es produiran. L'únic que sabem del cert és que el virus pot produir moltes variants, perquè té una maquinària de replicar-se, de copiar el seu material genètic, molt poc fidel. Mentre que l'ésser humà és capaç de copiar el seu genoma milers i milers de vegades sense errors, els virus no, s'equivoquen. I aquestes errades resulten molt beneficioses, perquè, tot i que molts dels virus que es generin siguin inviables, també aconsegueixen que molts tinguin aquesta variació que els permet

enfrentar-se amb èxit a qualsevol organisme. És una mena de selecció natural molt ràpida.

—I l'organisme es troba indefens davant d'aquestes invasions?

—Tenim anticossos i cèl·lules que reconeixen les proteïnes i les seves variants dels virus que ja han infectat alguna vegada el cos, però no reconeixen totes les noves combinacions! Tot i que constantment estem vençant infeccions, perquè el sistema immunològic disposa d'un repertori excel·lent de mètodes per reconèixer virus que mai no ha vist. I en aquest sentit, les proteïnes tenen un paper fonamental. Són uns components químics que tenen una doble funció: per una banda, formen part de les estructures de la cèl·lula, de l'esquelet que manté la seva forma. I per l'altra, actuen com a veritables operaris portant a terme els processos vitals, com ara digerir els aliments. Les ordres del que ha de fer cada cèl·lula es troben al material genètic, i l'ARN és l'encarregat de generar la proteïna a partir del material genètic.

—L'ARN actua com a missatger entre el genoma i la proteïna?

—Abans pensàvem que el gen era la unitat fonamental per entendre, per exemple, com es determina l'altura d'una persona, si desenvoluparà càncer, si tindrà els ulls verds i, en definitiva, qualsevol característica d'un organisme viu. Es considerava que un gen produïa un ARN que al seu torn produïa una proteïna. Quan es va trobar la seqüència del genoma humà, l'any 2001, es va descobrir que a partir d'un mateix fragment d'ADN es poden produir molts fragments diferents d'ARN que poden generar moltes proteïnes.

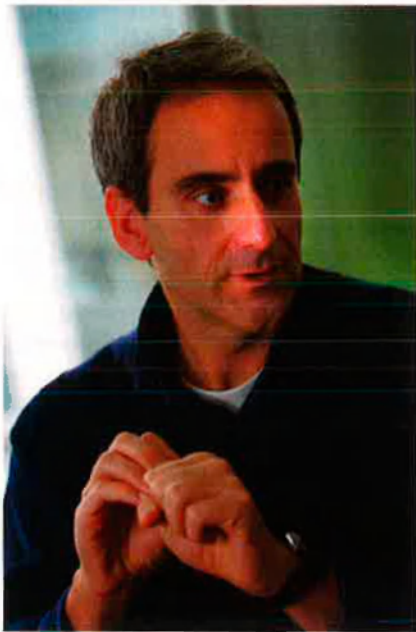
—Això complica la feina?

—De moment, ens trobem en aquest punt: tenim la seqüència completa del genoma humà, que és la clau del que som, però encara no el sabem llegir bé! Podem identificar els gens però desconeixem per a quina o quines proteïnes tenen informació. Això és degut, en part, a un procés que es diu "processament alternatiu" (en anglès, *splicing* alternatiu). Imaginem que tenim un text amb moltes paraules que podem combinar de maneres diferents per construir frases. Una sola paraula és capaç de canviar el significat d'una frase sencera. No és el mateix dir "els polítics arriben a un acord sobre l'Estatut" que "els polítics NO arriben a un acord sobre l'Estatut". El "no" canvia radicalment el sentit de la frase i el fet que aquest "no" aparegui o no aparegui depèn del processament alternatiu de l'ARN. Aquesta és la paradoxa, identifiquem els gens, tenim les instruccions de la vida, però en realitat no sabem interpretar bé el que signifiquen. Ens queda molta feina per endavant.

—L'ARN actua com a missatger entre l'ADN i la proteïna?

—L'ADN és el llibre d'instruccions de la vida i és format de petits fragments, que són els gens. A partir d'aquest material genètic es produeix l'ARN, àcid ribonucleic d'una sola cadena que es tradueix en una proteïna, que és una molècula amb una estructura tridimensional molt complexa que li permet fer funcions. La seqüència d'ARN dirigeix la síntesi de la proteïna. En organismes com ara un bacteri, el missatge, les instruccions dels gens, es llegeixen de manera contínua, men-

“Les ordres del que ha de fer cada cèl·lula es troben al material genètic i l'ARN s'encarrega de generar la proteïna



tre que en l'ésser humà el missatge es reparteix en petits trossos que es diuen exons. Entre els exons hem descobert que hi ha, però, fragments que aparentment creiem que no signifiquen res, i que anomenem introns. El procés de *splicing* consisteix a agafar les regions amb significat i ajuntar-les per generar un ARN amb un missatge continu, a partir del qual es produeix una proteïna. Desconeixem com es genera, però sabem que la cèl·lula el fa servir en benefici propi, perquè a partir d'un sol gen es poden generar milers de proteïnes que realitzin les funcions que necessiti la cèl·lula.

—Els introns són “soroll” o compleixen alguna funció?

—No està massa clar si tenen o no una funció. Semblen molt decidits per la cèl·lula, que els fa servir segons les seves necessitats. Una proteïna pot, possem per cas, o bé promoure el suïcidi cel·lular, un procés pel qual les cèl·lules indueixen a la pròpia destrucció; o

bé evitar-lo. Tenim el gen, el podem identificar, però no sabem si significa suïcidi o supervivència, aquesta és la qüestió.

—Resulta xocant pensar que les nostres cèl·lules se suïciden.

—És un procés necessari. Es generen poblacions de cèl·lules que desenvolupen una funció en un moment determinat i que, una vegada acaben la seva tasca, moren. Quan ens infecta el virus de la grip, per exemple, el sistema immunològic el reconeix i produeix cèl·lules que es divideixen per aniquilar-lo. Aquestes cèl·lules, un cop acabada la seva tasca, són paràsits i han de morir. Si no, fins i tot es podrien tornar contra el propi organisme!

—I si s'equivoquen o es rebel·len?

—Cada vegada que prenem el sol, milers de cèl·lules es converteixen potencialment en canceroses, però l'organisme té mecanismes per detectar que hi ha alteracions i induir al suïcidi cel·lular. Per poder sobreviure, les cèl·lules alterades o tumorals han d'aconseguir desfer-se dels mecanismes de control de les cèl·lules. Una sèrie de proteïnes actuen com a vigilants salvaguardant la integritat de l'ADN. Si es produeix una alteració, la detecten i envien senyals perquè es repari; si no s'aconsegueix, ordena el suïcidi. Si la cèl·lula cancerosa aconsegueix eliminar aquesta proteïna, comença a dividir-se i a créixer el tumor. Gràcies a una nova tecnologia, els *microarrays* (microxips de DNA), podem estudiar tots aquests processos, perquè permeten veure l'estat de l'activitat de tots els gens humans en poques hores.

Un *microarray* consisteix en una placa de vidre on hi ha diferents sondes o sensors, que són àcids nucleics complementaris que reaccionen amb els gens. Amb una mateixa placa es poden controlar els 25.000 gens i investigar com canvia la seva expressió entre, per exemple, els processos d'una cèl·lula sana i una de cancerosa. En definitiva, és una fotografia de tots els gens humans que s'activen i es desactiven entre dues condicions. Aquesta tecnologia és essencial per a la investigació en biologia molecular, perquè equival a centenars d'anys de treballs científics.

Cristina Sáez



Treballar amb l'ordinador el va forçar a aprendre a fer servir un teclat especial, en codi Braille, com a la majoria de persones amb dificultats visuals; però el limitava perquè el feia dependre d'una altra persona cada vegada que havia d'utilitzar fórmules matemàtiques o químiques, o bé havia de memoritzar una complicada combinació de tecles, el mateix que els passa als músics invidents amb la notació de partitures. La seva experiència el va portar a desenvolupar, conjuntament amb el Centre d'Investigació i Desenvolupament d'Aplicacions Tiflotècniques (CIDAT) de l'ONCE, un teclat Braille per a PC únic al món, amb un disseny ergonòmic que el fa especialment útil per a les persones invidents amb problemes motors a les mans.

El teclat és exactament igual que els convencionals qwerty, però s'han substituït les tecles alfanumèriques per les vuit tecles Braille. El sistema d'escriptura dels discapacitats visuals és una representació i una combinació de sis o vuit punts, cada un dels quals correspon a una tecla. Si una lletra té, possem per cas, vuit punts, s'han de prémer vuit te-