



BOLETÍN DE • LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA

NUMERO 11 • NOVIEMBRE 1997

ÍNDICE

- Editorial
- The New Scientific Spirit
S. Lavelle y R. D'Ari
- Genes supresores de tumores
Javier Santos
- Presentamos a...
Salamanca
- Primer Congreso de Genética
J.L. Ménsua
- Resúmenes de los
Workshops del I Congreso
- Minisimposio SEG/FECS
R. González Duarte

Comité Editor

Roser González Duarte
(Presidenta de la SEG)
Josep Casadesús Pursals
(Vicepresidente)
Mauro Santos Maroño
(Secretario)
M.^a Jesús Puertas Gallego
(Tesorera)
José Fernández Piqueras
Joan Fibla Palazón
Alfonso Jiménez Sánchez
José Luis Ménsua Fernández
Arturo Pérez Eslava
Pedro Ripoll Quintas

Director Editorial

Alfonso Jiménez Sánchez

Edita



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
Depósito Legal: BA 274-1992
I.S.S.N.: 1133-133 X
Imprime: Tecnigraf, S.A.

EDITORIAL

Apreciados compañeros de la SEG

El I Congreso de la SEG y el II mini-simposio de la FECS/SEG celebrado en Valencia (10-14 de Setiembre), ha sido sin duda el acto científico más relevante de la Sociedad en el 97 y el objetivo prioritario de la junta directiva desde que se constituyó, hace ahora unos tres años. Muchos grupos en España están desarrollando buenos trabajos de investigación en Genética, gran cantidad de jóvenes investigadores se incorporan con entusiasmo a equipos reconocidos y una sólida masa crítica avalada por profesionales de prestigio exigían que la SEG reconduciere su actividad congresual y pusiera todos los medios a su alcance para garantizar el éxito del I Congreso.

La organización de un congreso numeroso requiere de un largo proceso organizativo, en el que deben contemplarse todos los detalles, desde la captación de recursos hasta la correcta distribución y seguimiento de todas las actividades y, finalmente, el punto más arriesgado, ajustar los gastos al presupuesto inicial. El equipo de la Universidad de Valencia, dirigido por José Luis Ménsua, ha realizado un trabajo impecable en este sentido. Quisiera agradecerles muy sinceramente en nombre de la junta y de todos los asistentes, el generoso derroche de tiempo y energía así como felicitarles efusivamente porque han sabido convertir esta actividad científica en un encuentro inolvidable.

Aprovechando el congreso de la SEG, y de acuerdo con los estatutos, convocamos una asamblea general. Esta tuvo que ser extraordinaria porque en ella presentábamos una modificación de los estatutos vigentes. Nada nuevo ni revolucionario, simplemente que debían ser adaptados al modelo que aconseja el Ministerio del Interior para sociedades científicas u otros tipos de organizaciones que no tienen ninguna finalidad lucrativa. La propuesta fue aprobada por el voto a favor de todos los presentes y una abstención.

Para que una sociedad científica adquiera una relevancia social y sea reconocida como un interlocutor válido frente la administración y los entes que promueven actividades docentes e investigadoras, debe aglutinar un número elevado de afiliados y contar con la participación de los miembros reconocidos y establecidos en el área. La SEG ha incorporado en los últimos años a muchos investigadores jóvenes, aspecto éste muy importante porque jugarán en un futuro próximo un papel esencial en la dinamización y renovación de la sociedad. Sin embargo, no ha ocurrido lo mismo con los profesionales "senior", que se mantienen relativamente alejados de la SEG. Desde aquí hacemos un llamamiento ESPECIAL y URGENTE para que se incorporen como socios a las actividades de la SEG. Quisiéramos contar con su experiencia, conocimientos, relaciones profesionales etc, para iluminar el futuro

de la sociedad e impulsar su despege hacia el 2000.

En la línea de promover y estimular nuevas actividades estamos programando dos jornadas científicas con temas de gran actualidad:

1. Neurogenética – Febrero 1997 - Universidad de Lleida, y
2. Variedades vegetales transgénicas -Diciembre 1997- en Córdoba.

Si el presupuesto de la SEG lo permite ofreceremos becas para cu-

brir parcialmente los gastos de estancia y alojamiento de investigadores predoctorales. Anunciaremos los detalles oportunamente. Conta-mos con vuestra participación.

Hasta pronto.

THE NEW SCIENTIFIC SPIRIT

Sylvain LAVELLE¹ and
Richard D'ARI²

¹Université Paris X, U.F.R de
Philosophie des Sciences,
92000 Nanterre

²Institut Jacques Monod
(C.N.R.S., Université Paris 7),
75251 Paris Cedex 05

Reproducido de Bioessays 18:
603-606 (1996), con autorización
de ICSU Press

De Gaulle once stated that France had too many *chercheurs* ('researchers', 'seekers') but not enough *trouveurs* ('finders'). By this, the President-General underlined the utilitarian dimension of scientific discoveries, which were expected efficiently to serve the industrial and military interests of the state. In restricting the notion of utility to practical interest, the chief of state de-emphasized the existential motivations and human stakes in scientific work. From this point of view, a research policy was to incite and support scientific projects judged useful for their practical potential. This conception, which today has become predominant, is far removed from the 'new scientific spirit' evoked in 1934 by the French philosopher Bachelard(1), who hailed the new quantum physics and the philosophical implications of its revolutionary non-determinism. It is perhaps worth asking a simple question:

Why should one do research?

Etymologically, 'research' comes from the French verb *rechercher*, going back to 1636, which meant 'to search closely'. Its different senses allude to methodic will, disinterested curiosity and freedom in time. Research thus appears as

an extension of the quest for knowledge which Aristotle(2), in his *Metaphysics*, considered to be man's defining characteristic.

Beyond the human curiosity a scientist feels, there is his desire to discover in nature principles of order which are both logical and aesthetic. In trying to reduce nature's complexity to simple and correct explanations, the scientist makes the world more intelligible to mankind. Through his research, he can help establish, or re-establish, a harmonious relation between man and the world. Indeed, the Cartesian project to master the forces of nature, denounced by Husserl and Heidegger, stems from the desire to transform chaos into cosmos. In other cultural contexts, this role is filled by mythology and religion.

This is altogether different from the motivation of contemporary financiers of research, mainly governments and enterprises. Some, such as charitable organizations, no doubt show a philanthropic desire to better the human condition. On the whole, however, the subsidies they grant remain subordinated to the economic and political aims of particular interest groups. As the English philosopher Francis Bacon(3) pointed out, science is used above all to increase power: specifically, to rule a territory, earn money, increase one's prestige or impose one's knowledge.

Caught in this restrictive logic, a new type of scientist has appeared, the civil servant of research. He aspires to material comfort — a stable job and salary through integration in more and more bureaucratic organizations — and

to social recognition of his stature and work. Although his research by its methodical rigour, is fully scientific, it often lacks creativity, possibly exhibiting technical inventiveness but without conceptual insightfulness (*cf.* the sequencing of the human genome). Whatever the utility of these essentially technical activities, it is clear that the exclusive promotion of this type of scientist cannot in the long run generate original and deep insights(4).

Without going into the different conceptions of utilitarianism, one can consider as useful an object, piece of knowledge or activity which acquires value in relation to an individual or collective purpose. Within this extensive sense of utility, one can distinguish three ideal types, which describe reality without, however, being coextensive with it:

- *practical utility*: scientific research allows the creation of objects which increase the power of enterprises or states and improve man's welfare (*e.g.*, the atomic bomb, the jet airplane, antibiotics).

- *technical utility*: scientific discoveries allow the realization of objects which broaden the realm of the feasible by making the possible real (*e.g.*, dirigibles, space ships to the moon, certain prototypes and gadgets).

- *theoretical utility*: scientific explanations allow the fulfillment of man's quest for knowledge so that he can better understand his place in the universe (*e.g.*, the theories displacing geocentrism and anthropocentrism, the theory of the expanding universe, the theory of evolution).

Contemporary economic logic, by relying on the sole criterion of practical utility, strives to restrict research to concrete social needs. In this, as will be seen below, it is not at all assured of being effective. It is therefore illusory to want to judge the practical utility of research a priori, that is, before collecting experimental data. This important fact calls for a criticism of the politics, logic and ethics of contemporary research.

I. THE POLITICS OF RESEARCH

The politics of research today is based on a false perception of the relation between basic and applied research and of that between time, money and results.

The principal aim of basic research is so-called 'pure' knowledge, whereas applied research is oriented towards precise practical purposes. This distinction differs from that established by Thomas Kuhn(5) between 'revolutionary science' and 'normal science'. Indeed, research can be basic without causing a change of paradigm and, conversely, 'normal' scientific activity is characterized more by work of verification than by work towards applications. Basic research can, however, generate practical applications, generally unpredictable. This was the case, for example, with certain mathematical constructs, such as complex numbers, tensors and game theory. Similarly, applied research can give rise to fundamental discoveries, although this is rarer. An example is the laws of thermodynamics, discovered in the course of experiments to improve the efficiency of the steam engine.

Despite this overlap between basic and applied research, the latter seems to offer a more direct route towards specific results. For this reason, it can attract private financing, which is subject to economic constraints. In contrast, given that the practical applications of basic research are unpredictable, in kind as well as in time and cost, its financing is rather the domain of the state. The overall governmental research budget will probably

always be fixed according to political criteria. The distribution of these resources amongst the various branches, however, should not be decided solely on the basis of government ideology. This implies a confrontation of different philosophies of research and, in particular, of different conceptions of utility. The absence of absolute criteria for determining scientific priorities makes such a confrontation the guarantee of a broad research front, avoiding the arbitrariness of unilateral decisions.

Although applied research is inherently more attractive to financiers, its success nevertheless remains chancy. For a given need - e.g., curing a pandemic disease - restricting research to a precise practical goal in no way guarantees success. Furthermore, it is often impossible to determine accurately the economic and social needs of the future by extrapolating those of the present. This is impossible insofar as, in general, no one knows whether the industrial applications of science create these needs or vice versa. Consequently, the ambition of orienting research exclusively in a practical direction seems vain.

It is thus misguided to wish to determine the profitability of a research project a priori. Indeed, considering the unpredictability of experimental results, it is impossible to establish a precise schedule of results in advance. It is similarly impossible to determine a priori the means required to carry out a given research project. The idea that a massive financial investment will guarantee effectiveness is, quite simply, wrong. The notorious success of the Manhattan project is more the exception than the rule. In particular, problems in which the underlying scientific principles are less well understood than was atomic fission in 1940 are often extraordinarily difficult to resolve (*cf.* the slow progress in the prevention and cure of cancer).

In reality, applied research is fed by the results of basic research, without which it cannot exist for long. In the absence of basic discoveries, applied projects would

dry up. It is only by supporting a broad research front, both basic and applied, that one can hope to maintain a continued rhythm of practical scientific progress. Furthermore, any interruption of basic research in a given branch will be a setback to that branch for a considerable time, however generous its subsequent financing is. Estimates of the effectiveness of research programmes are misleading if they fail to take into account the prior investment in basic research.

Nearly all financiers of contemporary research strive to evaluate research projects and costs by assuming it is possible to determine their practical utility *a priori*. This assumption, adopted to varying degrees, is based on an illusion: the possibility of making the utility of research depend on a research policy, which amounts to 'programming the *unpredictable*' (6). This illustrates the political-economic utilitarianism of contemporary science, which limits utility to its practical sense. The logic underlying such a policy is not neutral from a philosophical point of view; it is based on a materialistic and pragmatic conception of science.

II. THE LOGIC OF RESEARCH

Materialism in its productivist form introduces a relation between time, money and work. The productivity of the latter is measured by the time and money it necessitates. Contemporary economic-scientific materialism adds to this relation an essential new factor, knowledge. As there is no standard for measuring the value of a piece of knowledge, it is tempting to use once again the two parameters time and money. This reasoning leads to a pernicious calculation: the most productive knowledge is that which, for an equivalent result, costs the least and requires the least time. This relation can be formalized by an equation that illustrates the absurdity of such a calculation:

$$\text{productivity of research} = \frac{a \times b}{c \times d}$$

- a = Number of patents
- b = Sale price of a patent
- c = Number of scientists
- d = Salary of a scientist

Contemporary materialism considers a piece of knowledge a measurable material. As Marx would say(7), it transforms its usage value into an exchange value. But scientific results are incommensurable with each other insofar as judgements on knowledge can only be qualitative. How, for example, can one rank the discovery of the DNA double helix and that of a vaccine against hepatitis?

The pragmatic conception, as interpreted by contemporary American philosophy in particular, is just as dangerous as contemporary materialism. It makes practical value the criterion for truth: the idea we have of a phenomenon or an object is but the sum of the ideas we can have about the practical consequences of that phenomenon or the possible actions on that object.

Contemporary pragmatism introduces a relation between truth, feasibility and utility. The danger for scientists is to consider that the truth resides in that which works, that on which one can act, that which serves a purpose. This attitude limits research to practical questions, to the detriment of a theoretical activity inherent to science, perhaps best illustrated by Niels Bohr's 'analysis of concepts'(8). For those who adhere strictly to this pragmatic attitude, the study of black holes, for example, would present no interest.

In the last analysis, the materialistic and pragmatic logic of contemporary research involves linking knowledge to interests or stakes that are not determinative in research. These utilitarian interests or stakes do not provide satisfactory epistemological rules since the only criterion is practical utility. Under these conditions, so-called basic research risks being occluded by the priority granted to applied research projects.

III. THE ETHICS OF RESEARCH

Scientists are free, but they also

have obligations. Since freedom of research is a primordial condition for its richness, it is indispensable to give scientists a degree of liberty in their choice of the scientific and moral subjects they work on. If a scientist is made to work on a project that holds no interest for him as a researcher, simply because the subject is useful politically, economically or socially, his creativity will inevitably suffer.

However, the idea, put forth by Bacon, that science must do everything that is possible, cannot be adopted as a moral principal. The scientist must agree to respect certain obligations, which may involve a degree of self denial. If a scientist cannot do his research in satisfactory conditions of freedom and morality, it is preferable to renounce the power his discoveries might bring him and even the knowledge itself. The recent example of Jacques Testart(9), who for moral reasons suspended a promising line of research in biology, is a reminder of the necessity of establishing a scientific moratorium in certain sensitive areas.

The notions of freedom and morality in scientific work repose on several of the basic values underlying research:

- *utility*: research interprets nature in an intellectually satisfying way and improves the human condition.
- *inventiveness*: research is characterized by the creation of significant innovations, which assumes a subversive spirit difficult to reconcile with imposed ideologies.
- *rigour*: research is subject to permanent verification procedures which are all the more exacting when the area under study is unknown.
- *caution*: research may see its discoveries exploited to ends it disapproves of, which implies that scientists must have a social conscience and be vigilant as to the uses made of their work.
- *exchange*: research is scarcely conceivable in the absence of communication amongst scientists and disinterested accounts to the

general public, without regard to social and national barriers.

- *universality*: research has as ideals truth and general welfare, ideals whose universality would be contradictory in terms of concepts, but which remain legitimate as ideas of the mind, despite their inaccessibility(10).

Thus contemporary scientists must also be moralists, at the risk of sacrificing their identity as researchers, which consists of their double desire to learn the truth and to contribute to the welfare of humanity. It must not be forgotten that 'doing science does not confer any "correct" or superior position in moral or political terms'(11). Utility, which is only one of the cardinal values of research, cannot be limited to its practical dimension. Ignoring this fact would lend credence to the German philosopher Heidegger, for whom 'science does not think'(12).

CONCLUSION

One of the most acute problems of contemporary research is that scientists' discoveries are used as a means to achieve extra-scientific ends, whence the need to reverse the research process by trying to determine its utility *a priori*.

In actual fact, this utility can only be determined *a posteriori*, for we cannot know *a priori* what type of utilitarian end will result from a research project, even though it may have a clear orientation at the outset (theoretical, practical, technical). Faced with this random element in research, financiers have proved eager to eradicate the uncertainties, delays, setbacks, losses, in a word, the errors inherent to the research process. Their desire is based on a phantasm, the idea that the discovery process is *linear*. This constitutes a source of error in the judgement of scientific work.

The *maxims* of scientific research could be the following:

1. A scientist does not always find what he seeks and does not always seek what he finds.
2. It is always possible to force a scientist to seek, it is impossible to

force him to find

A research policy thus appears to be a contradiction in terms for any research that is inventive rather than prospective. A research policy can determine *why* something should be found but it cannot specify *how* to seek it; it can only fix material and moral limits on the means to be employed for making discoveries.

Otherwise, the only thing one can reproach in a scientist doing basic research is never to have shown imagination in his work, to have wallowed in facile and sterile conformity. Unfortunately, this reproach risks becoming general if, in an extension of current tendencies, the politics of research supports exclusively applied projects. Such a policy, in the long run, will mark the end of research. It would be a great pity if the new scientific spirit of our

time were no longer able to invent the science of tomorrow.

REFERENCES

1 Bachelard, G. (1978). *Le Nouvel Esprit Scientifique*, P.U.F., Paris.

2 Aristotle (1986). *La Métaphysique*, Joseph Vrin, Paris.

3 Bacon, F. (1986). *Novum Organum*, P.U.F., Paris.

4 Margolis, L. B. (1992). *New Biologist* 4, 413.

5 Kuhn, T. (1989). *La Structure des Révolutions Scientifiques*, Flammarion, Paris.

6 Lecourt, D. (1995). Le conformisme dans la recherche scientifique et technique. In *L'Américanisation de la Recherche, l'Aventure Humaine* Vol. 2, pp. 53-59.

7 Marx, K. (1976). *Le Capital* (livre 1) Éditions Sociales, Paris.

8 Bohr, N. (1991). *Physique Atomique et Connaissance Humaine*, Gallimard, Paris.

9 Testart, J. (1992). *Le Désir du Gène*, F. Bourin, Paris.

10 Popper, K. (1984). *La Logique de la Découverte Scientifique*, Payot, Paris.

11 Pestre, D. (1995). De la redéfinition des pratiques physiennes durant la dernière guerre et l'aguerre froide. In *L'Américanisation de la Recherche, l'Aventure Humaine* Vol. 2, pp. 11-22.

12 Heidegger, M. (1958). Qu'appelle-t-on penser? In *Essais et Conférences*, Gallimard, Paris.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Javier Santos Hernández
Prof. Titular de Genética, U.A.M.

1. EL CONCEPTO DE GEN SUPRESOR DE TUMORES

Los cambios genéticos que contribuyen a la aparición del fenotipo cancerígeno son el resultado de alteraciones en dos tipos de genes: los proto-oncogenes, cuyas formas mutadas son los oncogenes, y los genes supresores de tumores. A esta última categoría de genes se la conoce también como oncogenes recesivos o antioncogenes por el modo en que fueron descubiertos. Desde un punto de vista genético, las lesiones que se producen en los proto-oncogenes afectan a uno de los dos alelos del gen (carácter dominante), mientras que en los genes supresores de tumores afectan a las dos copias del gen (carácter recesivo). En cuanto al aspecto funcional, los productos génicos de los protooncogenes estimulan el crecimiento celular (reguladores positivos), mientras que los productos génicos codificados por los genes supresores de tumores inhiben dicho crecimiento (reguladores negativos). De esta manera, la alteración genética de un proto-oncogén resulta generalmente en una ganancia de función, mientras que la de un gen supresor de tumores conlleva la pérdida de función.

Los genes supresores de tumores se pueden clasificar en tres grandes grupos. Una primera categoría estaría constituida por aquellos genes supresores, como el gen RB y los genes CKIs, que regulan el ciclo celular. La segunda clase estaría

formada por aquellos genes que regulan de manera indirecta el crecimiento celular, como por ejemplo el gen p53, previniendo la aparición de mutaciones en genes supresores y proto-oncogenes. Por último, el tercer tipo lo componen aquellos genes supresores, como el gen WT1, que actúan como reguladores de los procesos de desarrollo (crecimiento y diferenciación celular).

2. EL GEN DEL RETINOBLASTOMA, EL PRIMER CASO DE IMPLICACIÓN DE UN GEN SUPRESOR DE TUMORES EN CÁNCER

El retinoblastoma es un tumor que afecta a las células de la retina y que se desarrolla a una temprana edad (a los 5 o 6 años) con una frecuencia de 1/20.000 niños. En esta enfermedad se pueden distinguir dos formas, una hereditaria y otra esporádica. En la forma hereditaria de la enfermedad, el gen que determina la susceptibilidad a desarrollar un retinoblastoma sigue un modelo de transmisión mendeliana autosómico dominante. Sin embargo, la herencia del gen no es suficiente para que una célula normal de la retina se transforme en célula tumoral, ya que si bien todas las células retinales han heredado el gen de susceptibilidad al retinoblastoma, solamente una pequeña fracción de las mismas se comportan como células neoplásicas. Esto sugiere que deben ocurrir alteraciones genéticas adicionales para que el fenotipo tumoral se exprese.

Alfred Knudson propuso en 1971 un modelo genético para explicar el origen del retinoblastoma que implica la existencia de dos mutaciones, basándose en

un análisis estadístico comparativo de la frecuencia y edad de desarrollo de las formas hereditarias y esporádicas. Según este modelo, en la forma hereditaria la primera mutación ocurre en la línea germinal mientras que la segunda se circunscribe a la línea somática dando lugar a la aparición del fenotipo tumoral. Por el contrario, en la forma esporádica para que una célula sea tumoral han debido de ocurrir dos mutaciones en la línea somática.

Los estudios citogenéticos llevados a cabo en células normales de individuos que padecían la forma hereditaria del retinoblastoma demostraron la existencia de una deleción intersticial de tamaño variable que afectaba a uno de los cromosomas 13 y que implicaba en todos los casos a la región cromosómica 13q14 en un 5% de estos enfermos. Estas observaciones sugerían que la deleción de un gen o genes localizados en la banda 13q14 estaban implicados en el desarrollo de este tipo de tumores. Por otro lado, las deleciones 13q14 se encontraron también en el 25% de los individuos que padecían la forma esporádica del retinoblastoma. En estos casos, las células no tumorales del individuo que padecía esta enfermedad presentaban dos cromosomas 13 normales, indicando que la deleción 13q14 había ocurrido somáticamente durante el desarrollo del tumor.

El análisis de ligamiento posterior desarrollado en familias con múltiples casos de retinoblastoma con el gen que codifica para la esterasa D, un marcador genético que está localizado en la banda 13q14 y que tiene dos alelos que codifican para dos isoenzimas (esterasa D1 y esterasa D2), demostró que dicha enfermedad cosegregaba con la esterasa D2. Un análisis comparativo con el gen de la esterasa D de las células somáticas normales y tumorales de los individuos que desarrollaban un retinoblastoma en estas familias puso de manifiesto que las células no tumorales eran heterocigóticas para este gen mientras que las células neoplásicas habían perdido esa heterocigosidad y se habían convertido en homocigóticas. Estos estudios fueron posteriormente corroborados analizando distintos RFLPs correspondientes a marcadores genéticos que se localizan en 13q14. Todos estos análisis genéticos confirmaban claramente la hipótesis de Knudson sobre el origen genético del retinoblastoma y evidenciaban que la pérdida de heterocigosidad de marcadores polimórficos en el ADN tumoral podía ser una herramienta molecular muy útil a la hora de identificar posibles genes supresores de tumores. Se han propuesto distintos mecanismos moleculares para explicar la inactivación del segundo alelo normal del gen del retinoblastoma en una célula que contenía previamente un alelo mutado (por deleción o mutación), que incluyen, pérdida del cromosoma portador del alelo normal, pérdida cromosómica y posterior duplicación del alelo mutado, recombinación mitótica, conversión génica, y una segunda mutación puntual.

3. EL GEN P53: ¿GEN SUPRESOR U ONCOGÉN?

El gen p53 codifica una proteína de 53 kD, que le da el nombre y que fue descubierta en 1979 formando

parte de complejos antigénicos en células de ratón transformadas con el virus SV40, por lo que fue clasificada inicialmente como un antígeno tumoral. Unos años después, experimentos de transfección del gen p53 en fibroblastos de ratón sugirieron que p53 era un oncogén, puesto que era capaz de immortalizar estas células por sí mismo, o en cooperación con el oncogén ras. Estos resultados resultaron engañosos porque se usaron formas mutadas del gen p53. De hecho, experimentos de transfección posteriores utilizando la forma no mutada del gen p53 en líneas celulares tumorales provocaban, por el contrario, una inhibición del crecimiento celular, demostrando claramente una actividad supresora de tumores del gen p53. Más aún, la transfección del gen p53 normal en fibroblastos de ratón previamente transformados con la forma mutada de p53 y con el oncogén ras provocaba una notoria reducción en el número de colonias transformadas.

Otro hecho que demuestra con claridad el carácter supresor de tumores de p53 es que este gen se inactiva por una mutación puntual en uno de los alelos y una deleción que afecta al alelo no mutado en una amplia variedad de tumores esporádicos humanos. Se han detectado también mutaciones en la línea germinal del gen p53 en familias afectadas con el síndrome de Li-Fraumeni, un caso raro de cáncer hereditario humano, donde los individuos afectados desarrollan a una edad temprana tumores en una amplia variedad de tejidos. Las células germinales de estos pacientes son heterocigóticas para el gen p53, presentando un alelo normal y otro mutado, mientras que las células tumorales son homocigóticas para la forma mutada del gen p53.

Las mutaciones puntuales identificadas en el gen p53 difieren sustancialmente de aquellas que aparecen en otros genes supresores de tumores. Por ejemplo, en los genes Rb y APC son generalmente mutaciones sin sentido, que producen una proteína truncada o inestable, mientras que en el gen p53 más del 90% de las mutaciones son mutaciones de cambio de sentido que cambian la identidad de un determinado aminoácido, provocando alteraciones conformacionales que incrementan la estabilidad de la proteína mutante. Atendiendo a criterios funcionales, las formas mutadas de la proteína p53 se pueden clasificar en dos clases, por un lado, aquellas que simplemente han perdido su actividad antiproliferativa y son muy poco transformantes; y por otro, aquellas que crean un alelo dominante que inactiva su propia función antiproliferativa, al mismo tiempo que contrarresta el funcionamiento en "trans" del alelo no mutado en la misma célula, y son muy transformantes (mutaciones dominantes negativas).

La controversia suscitada acerca del carácter oncogénico o antioncogénico del gen p53 tiene su explicación en las peculiaridades estructurales de la proteína p53. Se trata de una proteína oligomérica que existe, generalmente, en forma de complejos tetraméricos. Esta estructura proteica puede tener unas implicaciones importantes cuando una célula tiene una copia defectiva y otra normal del gen p53, ya que se pueden formar distintos hetero-oligómeros en los que, por ejemplo, al menos una de las copias es una forma

gen, comprometiendo de esta manera la función de todo el complejo. Esto significa que una alteración en uno sólo de los alelos del gen, como ocurre en la activación de oncogenes, puede afectar severamente a la función de la proteína, provocando graves efectos en el comportamiento de esa célula. A diferencia de la proteína p53, la mayoría de los productos génicos codificados por genes supresores de tumores no forman complejos oligoméricos, por lo que la inactivación de una de las dos copias de estos genes no es suficiente para bloquear su función.

4. EL GEN SUPRESOR DE TUMORES P16 Y EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

En eucariontes la progresión del ciclo celular depende de la acción de unos complejos binarios formados por dos clase diferentes de factores proteicos: las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs), las cuales modifican por fosforilación, a su vez, otras proteínas que controlan la transcripción de genes implicados en el crecimiento celular (p.e. la proteína RB). La actividad de estos complejos está regulada por un nuevo tipo de factores proteicos de pequeño tamaño, denominados genéricamente inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CKIs). Se han identificado dos clases de genes cuyos productos génicos pueden inhibir las CDKs. La primera está formada por los genes p21 (CIP1, WAF1, SDI1 o CAP20) y p27 (KIP1), cuyos productos génicos se asocian con distintos complejos ciclina/CDK. La segunda está compuesta por los genes p16 (MTS1, CDKN2 o INK4a), p15 (MTS2 o INK4b), p18 (INK4c) y p19 (INK4d), y las proteínas que los codifican interactúan específicamente con los complejos ciclinaD/CDK4 y ciclina D/CDK6. Recientemente, se ha demostrado que el modo de regulación de p21 y p27 implica la formación de complejos ternarios CKI/ciclina/CDK, mientras que p16 y p15 interfieren con la formación de los complejos ciclina/CDK, uniéndose específicamente a CDK4 y CDK6.

Las deleciones homocigóticas y/o hemicigóticas de la región 9p21 humana son unas alteraciones genéticas que se encuentran frecuentemente asociadas con una amplia variedad de tumores. Teniendo en cuenta este hecho, en 1992 el grupo de Skolnick llevó a cabo un análisis de ligamiento con marcadores genéticos implicados en las deleciones homocigóticas de la región 9p21 en 11 familias americanas con múltiples casos de melanomas malignos. Los resultados de este análisis permitieron localizar un locus génico, llamado MLM, fuertemente ligado ("LOD score" = 12,4) a los marcadores genéticos INFA y D9S126 para 7 de ellas. Todo ello indica que el gen supresor de tumores situado en 9p21 y el gen MLM debe ser el mismo.

La asunción de una correspondencia entre el locus MLM y un gen candidato a ser supresor de tumores en la región 9p21 sugirió una estrategia para aislar este gen basada en el análisis de deleciones homocigóticas en el DNA tumoral. Estos estudios desembocaron en el aislamiento de dos secuencias distintas, una, denominada CDKN2, que es similar a un cDNA definido

previamente que corresponde al gen que codifica para un inhibidor de CDKs de 16-KD, llamado p16; y otra, denominada MTS2 que es similar en parte a CDKN2 y que codifica para otro inhibidor de CDKs que se conoce como p15. Los análisis mutacionales y de deleciones llevados a cabo con estas secuencias en un número elevado de líneas celulares de melanoma reveló que el 50% de ellas mostraban deleciones homocigóticas. Además, un 38% de las que presentaban deleciones hemicigóticas tenían mutado el alelo que no se perdía en el caso del gen CDKN2, pero no así para MTS2. Estos resultados demostraban claramente la implicación del gen CDKN2 (p16) en la transformación neoplásica.

Un estudio exhaustivo de las alteraciones genéticas de p16 en una amplia variedad de líneas celulares tumorales y de tumores primarios nos indica que existe una alta frecuencia de deleciones homocigóticas en dicho gen. Sin embargo, la incidencia de mutaciones puntuales en el gen p16 muestra diferencias notables tanto entre distintos tipos de tumores, como entre líneas celulares tumorales y tumores primarios de algunos tipos de cánceres. Estos resultados contrastan con los obtenidos para el gen supresor de tumores p53, el cual se encuentra mutado en la mayoría de los tumores con pérdidas cromosómicas en 17p.

Se han postulado diferentes argumentos para explicar estas variaciones tales como: la existencia de otros genes supresores de tumores en la región 9p21; la ocurrencia de mutaciones que no impliquen necesariamente a la secuencia codificadora del gen p16, como por ejemplo mutaciones en regiones promotoras o no codificadoras; la existencia de mecanismos de inactivación que implican alteraciones en la expresión génica, como la metilación de DNA; y la subestimación de la frecuencia de mutaciones génicas en tumores primarios como consecuencia de la contaminación de células no cancerígenas en el tejido tumoral.

El gen p15 es un claro ejemplo de ese otro gen supresor de tumores para la región 9p21, en virtud de su localización (aproximadamente a 25 kb de p16), de su homología estructural y funcional con p1, y de la alta frecuencia de deleciones homocigóticas de p15 observadas en una amplia variedad de tumores. Sin embargo, no se ha encontrado hasta ahora evidencia alguna de mutaciones puntuales en el gen p15 y en algunos tumores las deleciones homocigóticas implican a p16 pero no a p15. No obstante, se ha comprobado recientemente, que en algunos tumores humanos, donde el gen p16 no se encuentra alterado, la inactivación del gen p15 tiene lugar mediante un mecanismo que implica la deleción de uno de los dos alelos y la falta de expresión por hipermetilación del alelo que no se ha perdido. Esos datos indican claramente que p15 es otro gen supresor de tumores. En relación con esto, existen también evidencias de hipermetilación del gen p16 en tumores humanos, indicando que variaciones en los patrones de metilación del DNA es otro tipo de alteración genética que contribuye a la inactivación de un gen supresor de tumores.

5. IMPLICACIÓN DEL GEN SUPRESOR WR1 EN EL TUMOR DE WILMS, UN EJEMPLO DE DESARROLLO ABERRANTE Y CÁNCER

El tumor de Wilms es otro caso de cáncer hereditario humano que afecta al desarrollo del riñón que se presenta en la infancia con una frecuencia de 1/10.000. Un grupo de estos tumores están asociados con deleciones de la región 11p13, que han contribuido al aislamiento de un gen candidato asociado a este tipo de neoplasia, denominado gen Wrl. Análisis mutacionales y de deleciones del gen WT1 posteriores han demostrado la implicación de este gen en la etiología de estos tumores. Curiosamente, en otra fracción de tumores las pérdidas alélicas (LOH) están confinadas a la región 11p15, indicando la implicación de un segundo locus génico supresor de tumores. Estas pérdidas alélicas asociadas al desarrollo de estos tumores son de origen materno en un 90% de los casos. Este hecho, junto con la existencia de genes localizados en 11p15 que sufren un proceso epigenético de marcado o "imprinting" por el cual los dos alelos parentales son expresados diferencialmente, sugieren que la pérdida del "imprinting" (LOI) de alelos inactivos están también implicados en la etiología del tumor de Wilms.

Pérdidas de heterocigosidad (LOH) preferenciales de un determinado alelo y pérdidas del "imprinting" de alelos inactivos, que resultan en la activación del gen se han podido demostrar, también en otros tipos de tumores humanos, indicando claramente que el fenómeno de "imprinting" genómico puede contribuir en determinados casos al desarrollo del proceso cancerígeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cooper, G. M. (1990). Tumor suppressor genes. In: *Oncogenes*, pp 121-139. Jones and Barlett Publishers Inc. Boston.

- Denehower, L. A. and Bradley, A. (1993). The tumor suppressor p53. *Bioch. Biophys. Acta*, 1155, 181-205.

- Feinberg, A.C. (1993). Genomic imprinting and gene activation in cáncer. *Nature genetics*, 4, 110-113.

- Harper, J. W. and Elledge, S. J. (1996). Cdk inhibitors in development and cáncer. *Curr. Opin. Genet. Develop.*, 6, 56-64.

- Harris, C.C. (1993). P53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assesment. *Science*, 162, 1980-1981.

- Herman, J.G., Jen, J., Merlo, A. and Baylin, S.B. (1996). Hypermethylation-associated inactivation indicates a tumor suppressor role for p15INK4B1. *Cáncer Res.*, 56, 722-727.

- Herman, J.G., Merlo, A., Mao, L., Lapidus, R. G., Issa, J-P. J., Davidson, N.E., Sidransky, D. and Baylin, S.B. (1995). Inactivation of the CDKN2/p16/ MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cáncers. *Cáncer Res.*, 55, 4525-4530.

- Kamb, A. (1994). Role of a cell cycle regulator in hereditary and sporadic cáncer. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 59, 39-47.

- Levine, A. J., (1993). The tumor suppressor genes. *Annu. Rev. Biochem.*, 62, 623-51. - Marx, J. (1994). New tumor suppressor may rival p53. *Science*, 264, 344-345.

- Ogawa, O., Eccles, M. R., Szeto, J., McNoe, L. A., Yun K., Maw, M. A., Smith, P. J. and Reeve, A. E. (1993). Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms' tumour. *Science*, 362, 749-751.

- Van Heyningen, V. And Hastie, N. D., (1992). Wilms tumour: reconciling genetics and biology. *TIG*, 8, 16-21.

- Varmus, H. And Weinberg, R. A. (1993). The genetic elements governing cancer: tumor suppressor genes. In: *Genes and the biology of cancer*, pp 101-119. Scientific American Library. New York.

PRESENTAMOS A... SALAMANCA

Profesorado ordinario:

Pérez Eslava, Arturo (C.U.).
eslava@gugu.usal.es
Aguado Rodríguez, Pedro (P.T.U.).
Alvarez Gallego, M^a Isabel (P.T.U.).
Reuelta Doval, José Luis (P.T.U.).
revuelta@gugu.usal.es

Profesorado extraordinario:

Díaz Mínguez, José M^a (P.A.).
josediaz@gugu.usal.es
Iturriaga Urbistondo, Enrique Alejandro (P.A.).
iturri@gugu.usal.es
Santos García, M^a de los Ángeles (P.A.).
gmail@gugu.usal.es

Investigador contratado:

Pérez Benito, Ernesto. benito@www-micro.usal.es

Becarios:

Alves Santos, Fernando M^a.
fmalvess@gugu.usal.es

Benito Sánchez, Rocio. rocio@www-micro.usal.es

Blasco Cabal, José Luis. jlblasco@gugu.usal.es

Buitrago Serna, M^a José. pepa@gugu.usal.es

Cordeiro Rodrigues, Luciano.

lucoro@gugu.usal.es

Jiménez García, Alberto. aljim@www-micro.usal.es

Nollén Velasco, Elizabeth. elisabeth@www-micro.usal.es

Sáiz Gutiérrez, Julia Eva. julia@gugu.usal.es

Velayos Baeza, Antonio. avelayos@gugu.usal.es

Líneas de investigación

GRUPO DE BIOLOGÍA MOLECULAR DE HONGOS FILAMENTOSOS:

Dirigido por A. Pérez Eslava y M^a I. Alvarez Gallego

Regulación de los genes implicados en la carotenogenesis en *Mucor circinelloides*

Dimorfismo en *Mucor circinelloides*.
Estudio de genes fotorregulados en Mucorales.
Fitopatología Molecular (Fusarium y Botritis)

Artículos más recientes

Benito, E.P., V. Campuzano, M.A. López-Matas, J.I. de Vicente y A.P. Eslava. (1995). *Mol. Gen. Genet.* **248**: 126-135.
Campuzano, V., P. Galland, A. P. Eslava y M.I. Alvarez. (1995). *Curr. Genet.* **27**: 524-527.
Ruiz-Hidalgo, M. J., M.A. López-Matas, A. Velayos, P.D. Fraser, P.M. Bramley y A.P. Eslava. (1995). *Bot. Acta.* **108**: 396-400.
Alves-Santos, F.M. y J.M. Díaz-Minguez. (1996). *Fungal Genetics Newsletter* **438**: 50.
Benito, E.P., T. Prins, y J.A.L. van Kan. (1996). *Plant Mol. Biol.* **32**: 947-95.
Blasco, J.L., A. Velayos y E.A. Iturriaga. (1996). *Fungal Genetics Newsletters* **438**: 71-72.
Campuzano, V., P. Galland, M.I. Alvarez y A.P. Eslava. (1996). *Photochem. Photobiol.* **63**: 686-694.
Cervantes, E., C. Nicolás, B. González y E.A. Iturriaga. (1996). *Plant Physiol* **110**: 335.
Díaz-Minguez, J.M., E.M. Alves-Santos, E.P. Benito y A.P. Eslava. (1996). *Plant Disease.* **80**: 600.
Eslava, A.P y M.I. Alvarez. (1996). Marcel Dekker Inc. New York pps. 385-406.
Fraser, P.D., M.J. Ruiz-Hidalgo, M.A. López-Matas, M.I. Alvarez, A.P. Eslava y P. M. Bramley. (1996). *Biochim. Biophys. Acta.* **1289**: 203-208.
López-Matas, M.A., A.P. Eslava y J.M. Díaz-Minguez. (1996). *Fungal Genetics Newsletter* **43B**: 51.
de Vicente, J.I., D. de Arriaga, P. del Valle, J. Soler y A.P. Eslava. (1996). *Fungal. Genet. Biol.* **20**: 115-124.
Ruiz-Hidalgo, M.J., E.P. Benito, G. Sandmann y A.P. Eslava. (1997). *Mol. Gen. Genet.* **253**: 734-744.
Velayos, A., M.A. Lopez Matas, M.J. Ruiz-Hidalgo

y A.P. Eslava. (1997). *Fungal Genet. Biol.* **22**: 19-27.
Velásquez-Valle, R., Schwartz, H.F. y J.M. Díaz-Minguez. (1997). *Plant Disease* **81**: 312.

GRUPO DE GENÉTICA DE POBLACIONES

Dirigido por P. Aguado Rodríguez
Genética de Poblaciones

GRUPO DE BIOTECNOLOGÍA DE LEVADURAS

Dirigido por J. L. Revuelta Doval
Ingeniería metabólica de la síntesis de vitamina B2 y agentes saborizantes.
Secuenciación y análisis funcional de genomas de levaduras.

Artículos más recientes

Santos, M.A., J.J. García-Ramírez y J.L. Revuelta. (1995). *J. Biol. Chem.* **270**: 437-444.
García-Ramírez, J.J., M.A. Santos y J.L. Revuelta. (1995). *J. Biol. Chem.* **270**: 23801-23807.
Sáiz, J.E., M.J. Buitrago, A. Soler, F. del Rey y J.L. Revuelta. (1996). *Yeast* **12**: 403-409.
Sáiz, J.E., M.J. Buitrago, R. García, J.L. Revuelta y F. del Rey. (1996). *Yeast* **12**: 1077-1084.
Jacq, C., J. Alt-Mórbe, B. Andre, ... J.L. Revuelta, ... y otros. (1997). *Nature* **387**: (suppl.), 75-78.
Philippesen, P., K. Kleine, R. Pólman, ..., J.L. Revuelta, ... y otros. (1997). *Nature* **387**: (suppl.), 93-98.
Revuelta, J.L., Santos, M.A., García-Ramírez, J. J., González-Hernández, G.A., y Buitrago, M.J. (1995). Patente nº WO-95/11515 EP-668.917 JP-08502896 DE-4.238.904. Titular BASF AG
Revuelta, J.L., Santos, M.A., y Buitrago, M.J. (1995). Patente nº WO-95/26406 DE-4.420.785 EP-75 1.995. Titular BASF AG

PRIMER CONGRESO DE LA S.E.G.

José Luis Ménsua

El Primer Congreso de la Sociedad Española de Genética no solo ha supuesto la continuación de las reuniones que hasta el momento se venían celebrando con el nombre de jornadas de Genética Luso-Españolas, y que con tanto esmero han estado siendo organizadas por diversos Departamentos Universitarios y Centros de Investigación de los dos países peninsulares desde 1964, sino también el inicio de una nueva etapa, con la voluntad de equiparar nuestras reuniones con las de otras Sociedades Científicas equivalentes en el ámbito Europeo. Como en todo cambio de rumbo, la participación de los Socios no ha sido todo lo entusiasta que hubie-

ramos deseado, pero si suficiente como para permitir el afianzamiento de la nueva orientación que la Sociedad ha tomado.

La estructura del Congreso se basó en 12 Workshops o Minisimposios, sobre algunos temas que podrían ser de interés, y cuya reseña ha corrido a cargo de sus organizadores, y cuatro conferencias plenarias. La conferencia inaugural corrió a cargo del Profesor García Bellido sobre "La evolución de los conceptos en Genética del Desarrollo". Fue un agradable recorrido histórico y conceptual de las ideas y experiencias sobre las que se ha ido construyendo un sólido edificio científico, en el que

algunos de los sillares importantes se los debemos precisamente a nuestro conferenciante. Con su acostumbrada amenidad, el Profesor Ayala nos habló de "El mito de Eva: Biología Molecular y Evolución Humana". Tema en el que viene trabajando hace muchos años, el Profesor Ayala conectó la comparación molecular de secuencias de proteínas y de ADN con los tamaños efectivos de poblaciones humanas ancestrales, llegando a conclusiones antagónicas sobre la existencia de una posible pareja origen de la humanidad. El Profesor Neil Jones, Presidente de la Federación Europea de Sociedades de Genética (FEGS), nos habló de "Chromosome instability and somatic

recombination in hybrid plants" y finalmente la Conferencia de clausura corrió a cargo del Profesor Andrea Ballabio sobre un tema de gran actualidad: "Drosophila-related expressed sequences (DRES): a source of candidate genes for human disease".

Es evidente que no todos los temas pudieron ser tratados, pero confío que próximos Congresos subsanen nuestros olvidos. El Servei de Produccions Audio-visuals de nuestra Universidad realizó un vídeo del acto inaugural y de las conferencias plenarias de los Profesores García Bellido y Ayala. Para aquellos que os interese, mandadnos una cinta (de 180 minutos) y os haremos una copia.

El Departamento de Genética de

la Universidad de Valencia, como organizador del Congreso por encargo de la SEG, logró convencer a unos 50 Congresistas plenos, a más de 60 estudiantes de tercer ciclo de todo el país, unos 40 estudiantes locales y también invitar a más de 60 ponentes y organizadores de Workshops. Todos estos, junto con los pertenecientes al Comité Local, totalizaron alrededor de 250 participantes.

El Congreso recibió ayudas económicas de diversas empresas comerciales, algunas de las cuales, como Boehringer Mannheim, Ingelheim Diagnostica, Pharmacia, Perkin Elmer y Oxford University Press, expusieron sus productos durante los días del Congreso y también de Durviz, Amersham, Cultek y Afora. Fundaciones

privadas, como la del Banco Bilbao Vizcaya o la Valenciana de Estudios Avanzados, por gestión de su Presidente el Profesor Grisolia, contribuyeron generosamente a la buena marcha económica del Congreso. Instituciones públicas, como el Ministerio de Educación y Cultura, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, la Generalitat Valenciana, la Conselleria de Sanidad, la Universitat de Valencia y la Facultad de Ciencias Biológicas, contribuyeron en la medida de sus posibilidades. Iberia ofreció ser el transportista oficial del Congreso, con un trato preferente a los viajes de los Congresistas. A todos ellos nuestro más sincero agradecimiento. Las cuotas de inscripción de los Congresistas también constituyeron un capítulo importante en la economía del Congreso, cubriendo el 38% de los gastos.

RESÚMENES

EVOLUCION MOLECULAR

M. Aguadé

La evolución molecular incluye tanto el estudio de los mecanismos responsables de la evolución de las moléculas como la reconstrucción filogenética a partir de datos moleculares. En el *workshop* sobre *Evolución Molecular* hubo tres comunicaciones sobre el primer aspecto - presentadas por Martin Kreitman, Julio Rozas y Montserrat Aguadé - y una sobre el segundo - presentada por Joaquín Dopazo. M. Kreitman habló de la evolución de secuencias reguladoras de genes implicados en el desarrollo, concretamente del *enhancer* del gen *even-skipped* en distintas especies de los grupos *melanogaster* y *obscura* de *Drosophila*. J. Rozas habló del papel de la conversión génica como mecanismo de transferencia de información genética entre distintas ordenaciones cromosómicas, basándose en secuencias de la región RP49 de *Drosophila subobscura*. M. Aguadé habló de la evolución molecular de la familia multigénica *Cecropin* en *Drosophila melanogaster* y especies próximas; dicha familia presenta tanto genes funcionales que codifican péptidos antibacterianos (cecropinas) como pseudogenes. J. Dopazo habló de la utilización de un nuevo tipo de red neuronal autoorganizativa y de crecimiento no supervisado para la reconstrucción filogenética a partir de secuencias; dicha red resulta especialmente idónea para análisis con un número muy elevado de secuencias.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN PROCARIOTAS

M. Armengod

Silvia Marqués presentó el trabajo realizado por el

grupo de José Luis Ramos (Estación Experimental del Zaidín, CSIC, Granada) sobre la regulación de genes implicados en la degradación de derivados del tolueno. Los genes están presentes en el plásmido TOL de *Pseudomonas putida* y su expresión regulada por diferentes subunidades sigma de la RNA polimerasa (σ^{70} y σ^{54}) y factores auxiliares (XylR e IHF). La intervención de estas proteínas modula las rutas de degradación en respuesta a cambios ambientales. La regulación de genes implicados en la fijación del nitrógeno por *Klebsiella pneumoniae* fue presentada por Eduardo Santero (Dpto. Genética, Fac. Biología, Univ. Sevilla). La proteína NifA es un activador transcripcional de los operones *nif* que se sintetiza en forma activa, mientras que NifL inhibe la acción de NifA, aparentemente asociándose a ella, en presencia de oxígeno o nitrógeno combinado. Ambas proteínas se sintetizan en cantidades estequiométricas, demostrando el grupo de Santero que tal estequiometría es fundamental para la regulación del proceso de fijación de nitrógeno y que se produce gracias a un proceso de traducción acoplada existente en el operón *nifLA*. El proceso implica la formación de una estructura secundaria de RNA que ocluye la secuencia Shine-Dalgarno de *nifA* e impide su traducción independiente. M^a Eugenia Armengod (Instituto de Investigaciones Citológicas, Valencia) presentó resultados que muestran la inducción de proteínas esenciales para la replicación de *Escherichia coli* en condiciones de estrés, tales como las representadas por la fase estacionaria de crecimiento o una osmolaridad alta. Las proteínas inducidas son β (la subunidad que confiere procesividad a la replicasa bacteriana), β^* (implicada en reparación del DNA) y RecF, necesaria para la reorganización del replisoma cuando su avance es detenido por diversas causas. La inducción de estas proteínas esta controlada por la subunidad sigma 38 de la RNA polimerasa. Además,

RecF está fuertemente controlada a nivel de traducción. El grupo de Armengod propone que la inducción de estas proteínas garantiza la terminación del ciclo de replicación que está en marcha cuando las condiciones de crecimiento dejan de ser óptimas y forma parte de un programa destinado a mantener la viabilidad celular frente a condiciones adversas. Miguel Vicente presentó los últimos resultados de su grupo relativos a la regulación de genes esenciales para la división celular en *Escherichia coli*. El operón *ftsQAZ* presenta múltiples promotores y regulación post-transcripcional; Además, no habiendo terminadores transcripcionales entre este operón y el inmediato anterior, más del 60% del total de mRNAs que llegan a *ftsZ* vienen de promotores situados por delante de *ftsQAZ*. El estudio del promotor *ftsQ1p* proporciona importante información sobre la especificidad de los factores sigma 70 y sigma 38 de la RNA polimerasa. Estudios de transcripción in vitro con subunidades sigma, salvajes o mutadas, permiten dilucidar las secuencias de DNA implicadas en la activación de *ftsQ1p* frente a cambios ambientales. Finalmente, Margarita Salas revisó el papel regulador de la proteína p4 del fago $\phi 29$. Esta proteína actúa como represora de los principales promotores tempranos del virus y como activadora de un promotor tardío. La Dra. Salas presentó los últimos datos de su grupo que explican las bases moleculares de esta función dual de la proteína p4. Experimentos realizados con RNA polimerasas quiméricas de la enzima de *Bacillus subtilis*, huésped de $\phi 29$, y de la de *Escherichia coli* aportan información sobre el dominio de la primera necesario para interactuar con p4 (dominio C-terminal de la subunidad alfa).

GENÉTICA DEL DESARROLLO VEGETAL

J.P. Beltrán

El desarrollo de las plantas superiores se caracteriza por procesos que reflejan la alternancia de generaciones haploide/diploide. Así, tras la germinación de las semillas el desarrollo embrionario conduce a un proceso de crecimiento y diferenciación asociado al establecimiento de un eje tallo/raíz dirigido por la división de células meristemáticas y la diferenciación posterior de parte de ellas que conduce al crecimiento de la planta por repetición de unidades, formadas por entrenudo y hojas, denominadas fitómeros. La activación de un conjunto de genes influida por condiciones ambientales provoca la transición de meristemas vegetativos a reproductivos y éstos finalmente dan lugar a las flores con gametos que tras la fertilización cierran el ciclo mediante la formación de embriones y semillas. Podemos pues distinguir una serie de procesos clave característicos del desarrollo vegetal cuya comprensión y control deben permitir la optimización del uso de las plantas y que serían : desarrollo embrionario, desarrollo de órganos vegetativos, transición floral y desarrollo de flores y frutos. En la última década el análisis genético y molecular de mutantes homeóticos ha permitido progresar grandemente en el establecimiento de las bases genéticas que sustentan y controlan

las distintas fases del desarrollo vegetal, siendo quizás el avance más espectacular en la genética del desarrollo floral. Así en plantas modelo como *Arabidopsis thaliana* ya es posible fabricar flores de diseño es decir controlar la formación en cada verticilo floral de cualquier órgano floral deseado. Todavía no es posible transferir directamente éstos conocimientos a las plantas de interés agronómico. En el workshop pretendimos contrastar el estado de la situación en cuanto a avances y problemas pendientes en los temas: desarrollo embrionario en maíz (Dra. Stiefel), morfogénesis de la hoja en arábido (Dr. Micol), tiempo de floración en arábido (Dr. Martínez-Zapater), desarrollo floral en guisante (Dr. Beltrán) y simetría floral en *Antirrhinum* (Dra. Cubas).

GENÉTICA DEL DESARROLLO EN DROSOPHILA

J. Modolell

En esta workshop se cubrieron diferentes y sucesivos aspectos del desarrollo de *Drosophila*. En primer lugar Lucas Sánchez (CIB, Madrid) habló sobre la determinación sexual y la compensación de dosis génicas (hipertranscripción del cromosoma X en machos), haciendo hincapié en datos recientes que indican que la proteína codificada por el gen determinante de estos procesos, el gen *Sex-lethal*, posee actividades distintas y separables en la regulación del splicing de su pre-mRNA y del pre-mRNA del gen *transformer*. A continuación, Jordi Casanova (CID, Barcelona) habló sobre los mecanismos de comunicación celular mediante transducción de señales en el sistema terminal, responsable del desarrollo de las regiones más extremas en ambos polos del embrión, y en el sistema traqueal. Se ha verificado que algunos de estos mecanismos están altamente conservados en vertebrados y así una forma oncogénica del gen *raf* humano puede generar la señal del sistema terminal. El producto del gen *dpp*, el homólogo en *Drosophila* del TGF de vertebrados, parece determinante en establecer la dirección de migración de las células traqueales. Ginés Morata (CBMSO, Madrid) habló de la regulación negativa por los genes del complejo bithorax (C-BX) de la localización nuclear de la proteína Extradenticle (Exd). Dicha localización es importante puesto que Exd es un cofactor que dimeriza con los productos de los genes homeóticos y que aumenta grandemente la especificidad de la función de estas proteínas. Las cantidades nucleares de Exd sería ajustadas finamente por los productos de los distintos genes del C-13X. Puesto que el gen de ratón *Hoxd-10*, un ortólogo de un gen del C-BX, también regula negativamente el transporte nuclear de Exd, y la localización intracelular de la proteína Pbx (homólogo de Exd) en embrión de ratón se parece a la de Exd en *Drosophila*, parece que un mecanismo semejante al control intracelular de Exd actúa en el ratón. Juan Modolell (CBMSO, Madrid) habló de la generación de la información posicional necesaria para crear patrones morfológicos tales como la disposición de quetas (órganos sensoriales) en posiciones estereotípicas. Ello

se consigue mediante la restricción progresiva de los dominios de expresión de genes integrados en jerarquías genéticas. Así, los genes del complejo *iroquois* (C-iro) *araucan* y *caupolican* integran las señales de los bordes de compartimento dorso/ventral y ante ro/posterior para definir territorios más restringidos. A su vez, los factores del C-iro, junto con otros activadores y represores, definen la expresión de los genes proneurales en dominios más precisos y localizados. Los genes proneurales, los del C-iro y algunos de sus controladores están conservados en vertebrados, por lo que este sistema de generación de información posicional puede haberse conservado evolutivamente. Fernando Jiménez (CBMSO, Madrid) habló del control genético del desarrollo neural, más específicamente sobre el control de la identidad de los neuroblastos, evaluada por los genes que se expresan en ellos y por las neuronas y células gliales específicas a que dan lugar, y de algunas de las moléculas implicadas en el control del crecimiento y guía de axones, en concreto la Neurotactina (Nrt) descubierta en su laboratorio. Los datos indican que diferentes sistemas de adhesión/señalización celular cooperan in vivo en el crecimiento, fasciculación y guía de axones. Muchos de las moléculas implicadas están conservadas en vertebrados, buscándose en la actualidad el homólogo de Nrt.

GENÉTICA DE PARÁSITOS Y SIMBIOTES

A. Moya

Por mucho tiempo la teoría clásica de la Evolución ha sido ajena a dos fenómenos recurrentes en la Evolución biológica: la simbiosis y el parasitismo, fenómenos que han servido para formular teorías sobre la generación de novedades evolutivas importantes, aunque con distinto vigor. Las razones de la exclusión son distintas. A saber: la simbiosis no tiene fácil tratamiento desde la perspectiva de la demostración empírica de cómo una entidad simbiótica tiene mayor eficacia biológica que las entidades componentes por separado. El parasitismo, por otro lado, se ha visto como involución o pérdida de propiedades evolutivas ganadas por especies ancestrales no parásitas, y su contribución a la generación de novedades evolutivas no es relevante. Esta situación de mutua ignorancia puede superarse sin el recurso explícito a teorías antagónicas. Solo hay que reformular la noción darwiniana de 'conflicto' en términos compatibles con la emergencia de novedades evolutivas por la interacción de unidades componentes.

En el 'workshop' sobre 'Genética de parásitos y simbioses' hemos mostrado la potencialidad evolutiva de replicones parásitos tan sencillos estructuralmente como son los virus de RNA (E. Domingo), de forma tal que aunque han cerrado sus posibilidades a la generación de complejidad evolutiva, pueden explorar, por sus características de tiempo de generación y tasa de mutación, el espacio adaptativo de fenotipos, en tiempos órdenes de magnitud menor que los de

organismos basados en DNA.

La interacción parasito-huesped tiene una potencialidad de cambio evolutivo que no parece relevante para aquellos que sostienen visiones internalistas de la generación de cambio evolutivo. Así, R. Hoekstra ha estudiado cómo el hongo *Aspergillus nidulans* ha desarrollado una estrategia que genera genotipos de incompatibilidad somática libres de virus.

Por último, la interacción simbiótica entre organismos, no solo cuestiona el concepto de individualidad, sino que pone de manifiesto las profundas transformaciones genómicas que son necesarias para alcanzar la situación de simbiosis. F. Rodríguez Valera nos habló de evolución molecular del operón de RNA ribosomal en una bacteria de vida libre como *E. coli*, con evidencias de selección no-neutral. *Buchnera aphidicola*, un endosimbionte bacteriano de áfidos, no evoluciona en su adaptación al ambiente constante de un organismo receptor recurriendo a mecanismos no descritos en *E. coli*, pero si genera novedades sirviéndose de tales mecanismos (A. Latorre). De ellos, unos son compatibles con selección positiva (por ejemplo la aparición de plásmidos con operones de biosíntesis de aminoácidos -no descritos en bacterias de vida libre-) y otros son de interpretación incierta (presión mutacional o presión selectiva), por ejemplo: el incremento espectacular en 250 millones de años en A+T respecto de sus parientes de vida libre.

BASES MOLECULARES DE LAS PATOLOGÍAS HUMANAS

C. Najera, F. Prieto

El desarrollo de la tecnología actual y de los conocimientos en patología molecular ha llevado a modificar algunos de los conceptos que clásicamente se tenían, fundamentalmente en relación con los distintos mecanismos genéticos de patogenicidad. Los genes pueden perder o ganar función no solamente por mutación puntual, delación o duplicación, sino por fallo de cualquiera de los mecanismos que controlan la expresión normal del gen. Así, en los últimos años, se están identificando cada vez más secuencias repetitivas inestables como causa de enfermedad hereditaria monogénica. Esta expansión de DNA genómico formado por la repetición en tandem de un trinucleótido constituye un mecanismo patogénico sin precedentes en cualquier otro tipo de organismos, conociéndose como "mutaciones dinámicas".

Otro mecanismo patogénico que esta causando revolución en el campo de la genética esta relacionado con la impronta genómica. Aunque es de suponer, lógicamente, que la mayoría de genes no están improntados, todavía desconocemos muchos detalles relacionados con la contribución de este fenómeno tanto en el proceso del desarrollo normal como en el de

las enfermedades genéticas.

Por otra parte, el hecho de que algunas mutaciones dominantes no se expresen en todos los individuos que las portan (penetración incompleta) o que una misma mutación tenga distinto grado de expresividad en diferentes individuos (expresividad variable), así como la variación en la edad a la cual aparecen las consecuencias fenotípicas son otros de los problemas que surgen al relacionar genes y enfermedades.

Para complicar todavía más el panorama relacionado con la patología molecular de las enfermedades de base genética, es cada vez más frecuente la descripción de familias afectadas por una enfermedad que se podría incluir dentro del mismo cuadro clínico, en las que el gen responsable está situado en loci distintos. Esta heterogeneidad genética o de locus, es diferenciable de otros fenómenos de interés en la compleja relación entre genotipo y fenotipo, como son el de la heterogeneidad alélica (diferentes mutaciones en el mismo gen) o pleiotropía (una mutación en un único gen causa varios efectos).

Algunos de estos mecanismos se ponen de manifiesto en las diferentes patologías tratadas en este workshop: Retinitis pigmentosa, enfermedad de Alzheimer, retraso mental ligado al X y enfermedad de Gaucher.

BIODIVERSIDAD Y MEJORA GENÉTICA EN EL SIGLO XXI

F. Nuez

Los recursos genéticos son, hoy más que nunca, elementos claves en el desarrollo de nuevos cultivares y razas. Las técnicas de ingeniería genética abren unas posibilidades hasta ahora insospechadas, convirtiendo en variabilidad útil lo que simplemente eran recursos genéticos potenciales. Sin embargo, es necesario seleccionar el germoplasma más adecuado. Tanto los agricultores como los almacenistas e industriales, antes que apostar por lo desconocido acogerán mucho mejor una nueva variedad agronómica idéntica a otra conocida, pero que ofrezca alguna ventaja adicional. La similitud con lo conocido ofrece garantías, minimizando el riesgo. Por ello la biotecnología hay que aplicarla a germoplasma de élite, la mayor parte del cual está controlado por empresas de semillas. Por estas razones las empresas especializadas en biotecnología necesitan colaborar con otras productoras de semillas, así como con redes adecuadas de procesado y comercialización, si desean que su trabajo tenga una repercusión real en el sector. Por otra parte, la optimización de los rendimientos y de la calidad sugiere una tendencia hacia una especialización varietal en función de las regiones agroclimáticas y de la forma de cultivo. Ello implica el desarrollo de un espectro amplio de variedades. La atención a exigencias de mercados locales acrecienta aun más la necesidad de esta diversidad. Nuevas técnicas, como la selección indirecta basada en marcadores moleculares, pueden facilitar considerablemente esta mejora. La fracción de biodiversidad explotada hasta ahora es muy exigua, siendo impredecibles las nuevas posibilidades que se

ofrecen. Rafael Ponz comentó el estado y perspectivas de los recursos genéticos en España. Nuestro país ofrece una rica diversidad de RF, tanto silvestres como cultivados. Analizo los avances experimentados en los últimos años y las líneas prioritarias de actuación en el segundo Plan Cuadrienal (1997-2000). Stefano Padulosi hizo referencia al "FAO Global Plan of Action" para la conservación y uso de los recursos genéticos en agricultura, resaltando las recomendaciones específicas para la promoción de especies infrautilizadas. Presento en detalle la actividad en este campo del International Plant Genetic Resources Institute, en colaboración con los programas nacionales. Gerard Bolet mostró la intensa erosión genética a la que se ha encontrado sometida la diversidad animal y la necesidad de su conservación, destacando la necesidad de conocer y elegir lo que conservamos. Los programas europeos han abarcado varios aspectos: Inventario de recursos, caracterización primaria, evaluación zootécnica y genética, conservación. Reviso todos estos aspectos, dando algunos ejemplos, especialmente en conejos que pueden ser usados como una especie modelo. José Ignacio Cubero habló del papel de los recursos genéticos en la era de las biotecnologías. La variabilidad es la materia prima del mejorador. Con lenguaje ameno y coloquial mostró la interacción de la biotecnología con los RF y el material vegetal, mostrando una serie de ejemplos bien documentados sobre los logros que ya se han conseguido y algunas de las posibilidades en fase de desarrollo.

EVOLUCIÓN DE ELEMENTOS TRANSPONIBLES

R. de Frutos

Los elementos transponibles (ETs) constituyen un conjunto heterogéneo de secuencias que tienen capacidad de moverse en el genoma. Las ponencias presentadas trataron sobre la evolución de distintas familias de ETs: los elementos *P*, *Oswaldo*, *mariner*, *IS200* y *Tnt1*. Estos elementos representan a las dos grandes categorías de elementos transponibles, con sus mecanismos específicos de transposición. *P*, *mariner* y *IS200* se transponen vía DNA, mientras que *Oswaldo* y *Tnt1* son retrotransposones. Por otra parte, cada uno de estas familias de elementos parasitan los genomas de especies muy diversas: *P* y *Oswaldo* se encuentran en especies del género *Drosophila*, *Tnt1* de *Nicotiana*, *IS200* de *Salmonella* y *mariner* ampliamente distribuido entre los eucariotas. A pesar de ello, dejando aparte las peculiaridades de la historia evolutiva de cada tipo de elementos, se pueden considerar algunos aspectos comunes a todos ellos.

En primer lugar los patrones evolutivos de los ETs tienden a ser concordantes con los de sus especies huésped, de forma que la expansión y mantenimiento de una determinada familia de elementos en una especie puede ser explicada, en términos generales, mediante transmisión vertical. Sin embargo a veces aparecen discordancias atribuibles a sucesos de transferencia horizontal. Precisamente en la familia de elementos *P* se propuso por primera vez la existencia de sucesos de transmisión horizontal como un factor a tener en cuenta en la evolución de estos elementos. La

reconstrucción filogenética de secuencias P obtenidas de un gran número de especies representativas de los cuatro grupos de la radiación *Sophophora*, estudiadas en el contexto de la filogenia de las especies, sugiere fuertemente la existencia de varios sucesos de transferencia horizontal en la historia evolutiva de P en las especies del género *Drosophila*. De forma similar sucesos de transferencia horizontal parecen estar implicados en la evolución de los elementos *mariner*. No ocurre lo mismo con los elementos de inserción *IS200*. Los análisis filogenéticos de estas secuencias entre las Enterobacterias son congruentes con la presencia de elementos ancestrales en los genomas bacterianos, que han persistido en algunas poblaciones mediante transmisión vertical.

Pero los patrones evolutivos de los ETs pueden ser más complejos, y no pueden ser explicados solamente en términos de transmisión vertical sesgada por sucesos infrecuentes de transmisión horizontal, en muchos casos se encuentran en una misma familia de elementos distintas subfamilias que pueden coexistir en el genoma de una misma especie. En este sentido en los elementos similares a *mariner* (familia *MLE*), se han descrito cinco subfamilias, pudiendo estar presentes varias de ellas en una misma especie. Una situación similar se encuentra en los elementos P y en los elementos *Tnt1* de *Nicotiana*. En estos últimos se han detectado, al menos, tres subfamilias caracterizadas por poseer diversas regiones reguladoras. Estos patrones evolutivos son congruentes con la presencia de elementos polimórficos en el genoma ancestral de las distintas especies huésped: *Drosophila*, *Nicotiana*, o el amplio espectro de especies parasitadas por los *MLE*, y posterior evolución divergente.

Por último, una cuestión central en cualquier análisis evolutivo de los ETs, es como pueden propagarse y mantenerse en las poblaciones elementos que normalmente producen efectos deletéreos sobre el huésped. Se puede aceptar la hipótesis de que los ETs se mantienen en las poblaciones por un equilibrio dinámico entre los mecanismos que aumentan el número (transposición) y que lo controlan o disminuyen (selección en contra o excisión). Una buena aproximación experimental al análisis de los mecanismos implicados en este equilibrio, es la estima de la distribución y tasa de ocupación para una determinada familia de elementos, como ha sido la realizada para el retrotransposon *Osvaldo* en distintas poblaciones de *D. buzzatii*. Las estrategias evolutivas para alcanzar este equilibrio dinámico pueden ser, sin embargo, diferentes, ajustadas a las características del elemento y del huésped. El éxito evolutivo del *IS200* parece radicar en una frecuencia baja de transposición conseguida mediante la autorregulación por una serie de mecanismos superpuestos. Es decir una estrategia basada en mecanismos de expansión restringida. En los *MLE*, la estrategia evolutiva debe ser distinta, ya que están ampliamente extendidos en eucariotas. Estos elementos, al menos en himenópteros, presentan sitios específicos de inserción que podrían ser selectivamente neutros. En los *Tnt1*, la estrategia de supervivencia

parece estar basada en la plasticidad genómica reconstrucción, como ocurre en los retrovirus.

GENÉTICA DE HONGOS

A. Pérez Eslava

La Genética de Hongos en España no está muy extendida aunque los pocos grupos que trabajan en este campo tienen un reconocido nivel entre sus colegas. Para dar a conocer a la comunidad de genéticos españoles lo que se hace en este terreno se organizó este workshop.

El primer conferenciante fue el Dr. Enrique Cerdá Olmedo, de la Universidad de Sevilla, quien trató en su exposición del complejo proceso de la Genética sexual de *Phycomyces blakesleeanus*. Con el empleo de marcadores adecuados y haciendo uso de elegantes técnicas genéticas se formula la sugestiva hipótesis de que los descendientes de un cruce, en este hongo, pueden originarse no sólo por un proceso meiótico sino también por recombinación mitótica y haploidización de núcleos diploides.

El Dr. José María Díaz Mínguez, de la Universidad de Salamanca, abordó el tema de los mecanismos moleculares que determinan la especificidad en las interacciones planta-hongo. Uno de los modelos más atractivos para estudiar la especialización en biotipos lo constituye el conjunto de formas especiales y razas de *Fusarium oxysporum* que coexisten con las formas saprófitas de este hongo. Otro mecanismo importante para determinar la especificidad de interacción es la producción de toxinas. El origen, estructura y función de los loci responsables de la producción de toxinas T en *Cochliobolus heterostrophus* resulta particularmente interesante desde el punto de vista genético.

El Dr. Juan Francisco Martín, de la Universidad de León, habló sobre la organización del grupo de genes involucrados en la ruta de síntesis de la penicilina en *Penicillium chrysogenum* y el control de su expresión. Un análisis funcional de la región promotora de uno de ellos (*pcbAB*) y experimentos congeles de retardo han puesto de manifiesto la existencia de dos regiones promotoras que son importantes para la expresión y la regulación catabólica por glucosa, así como la existencia de polipéptidos específicos que podrían ser posibles factores de transcripción.

El Dr. Miguel Ángel Peñalva Soto, del CIB-CSIC de Madrid, habló sobre la regulación de la transcripción por pH ambiental en hongos. Este tema es uno de los principales temas de trabajo en el laboratorio del autor. El factor de transcripción *PacC* media la regulación por pH ambiental en *Aspergillus nidulans* y en *Penicillium chrysogenum*. El cambio conformacional de *PacC* causado por la recepción de la señal del pH ambiental es el paso sensible a pH del circuito regulador.

Por último, el Dr. Daniel Ramón Vidal, del IATA-CSIC de Valencia, expuso el tema de la regula-

ciónde la síntesis de hemicelulasas en *Aspergillus nidulans*, describiendo los genes que codifican a las enzimas que degradan xilano y su regulación a nivel transcripcional. La transcripción de todos estos genes está sometida a represión por catabolito mediada por la proteína CreA. Así mismo se ha estudiado la inducción por pH de la transcripción de algunos de los genes anteriores.

LA BASE GENÉTICA DE LOS CARACTERES CUANTITATIVOS

C. López-Fanjul

El análisis genético poblacional de los caracteres cuantitativos es indispensable para la comprensión del proceso evolutivo. Sin embargo la mediatización ambiental de la expresión génica impide el acceso directo a cada uno de los loci implicados, obligando a una descripción poblacional referida al conjunto de esos loci elaborada en términos de una matriz de varianzas-covarianzas aditivas. Esta limitación implica que el estudio del comportamiento espacio-temporal de esa matriz sólo pueda hacerse por recurso a modelos genéticos que proporcionan predicciones de distinto grado de validez, dependiendo de su adecuación a la realidad de cada caso. El simposio sobre "La base genética de los caracteres cuantitativos" ha sido organizado con el propósito de plantear el estado actual del tema. M. A. Toro ("El modelo infinitesimal y otros modelos imaginarios") ha analizado el clásico modelo infinitesimal de Fisher y otros derivados de él que incluyen en su formulación situaciones de complejidad creciente y que, al mismo tiempo, permiten predicciones más precisas. Los estudios mutacionales han permitido obtener una información sobre los genes que determinan la variación de los caracteres cuantitativos mucho más detallada que la contenida en la matriz de varianzas-covarianzas. C. López-Fanjul ("La base genética de los caracteres cuantitativos") y A. Caballero ("Lastre mutacional en moscas, ratones y gusanos") sintetizaron los resultados de recientes trabajos que indican que el efecto medio de las mutaciones sobre caracteres cuantitativos es negativo y relativamente elevado y que la tasa de aparición de dichas mutaciones es considerablemente menor que la que se venía admitiendo, con la consiguiente pérdida de importancia del lastre mutacional. Las dos últimas ponencias trataron de la acción de la selección natural sobre los caracteres cuantitativos. A. García-Dorado ("Variabilidad genética de los caracteres con óptimo intermedio: contribución de mutaciones con efecto deletéreo colateral") estableció que la magnitud de la varianza genética de un carácter sometido a selección estabilizadora aparente y real que se mantiene en poblaciones finitas, depende de la fracción de las mutaciones con efecto pleiotrópico sobre carácter y eficacia y no de la correlación entre esos efectos en la fracción antedicha. Ello implica que esa variación pueda generarse por la segregación de alelos con frecuencias intermedias. M. Santos ("Selección natural y caracteres cuantitativos: trade offs") consideró la trascendencia evolutiva de los efectos antagónicos ("trade-offs") entre dos o más componentes de la eficacia biológica, investigando la diferencia entre las consecuencias de la pleiotropía y las de una relación

causal carácter-eficacia.

CITOGENÉTICA

M.J. Puertas

No quiero resumir aquí las charlas de los conferenciantes de este seminario, puesto que sus resúmenes, escritos por los propios autores, ya están publicados en el libro del congreso. Pretendo más bien dejar constancia de una impresión que, aunque es personal, creo que puede interesar a otros.

Los citogenéticos estamos viendo en los últimos años que muchos colegas españoles cambian el porta por el gel y el microscopio por la ultracentrífuga y, sobre todo, tachan su apellido de "citogenético" y prefieren cambiarlo por el de biólogo celular o algún otro eufemismo comme il faut. Eso nos produce cierta inquietud y desasosiego al contemplar los huecos, cada vez más amplios, a nuestro alrededor. Por eso era importante organizar un seminario de citogenética en el primer congreso de la SEG con el objetivo de analizar hasta qué punto la citogenética en España goza de buena salud o somos los últimos en enterarnos de nuestra propia decrepitud.

Este seminario de citogenética nos ha servido para certificar que los investigadores, que no tienen ningún inconveniente en seguirse apellidando "citogenéticos", no han pasado por alto que las técnicas de la biología molecular son una herramienta poderosa con la que pueden ayudarse a responder preguntas importantes sobre la organización del genoma eucariótico, la estructura cromosómica o el proceso meiótico, como ejemplos de algunos de los grandes temas que, tradicionalmente, han sido el objeto de estudio de la citogenética. En el congreso de la SEG se ha podido ver que los citogenéticos españoles de ahora trabajan con el porta y con el gel, con el microscopio y la ultracentrífuga.

Por otra parte, como puso de manifiesto José Egozcue con cifras en la mano, no hay más que mirar las revistas prestigiosas de nuestra especialidad para ver que casi nunca falta el trabajo de un citogenético español en, prácticamente, todos los números.

No puedo terminar sin hacer referencia al comentario que hizo Juan Luis Santos antes de empezar su charla, sobre un libro expuesto en el "stand" de Oxford University Press, uno de los textos más renombrados de genética donde los avances moleculares son revisados hasta el minuto anterior a la edición del libro, pero que la meiosis, un proceso trascendental para entender la genética desde su base, sigue estando mal también en esta sexta edición.

Mi conclusión final es que la citogenética española es de gran calidad y ánimo a los jóvenes a que no hagan caso de los que desprecian a la citogenética por antigua sin acercarse a enterarse en profundidad de lo que se está haciendo ahora. Me parece que, hoy por hoy, los citogenéticos leemos todo tipo de bibliografía, empleamos todo tipo de técnicas y buceamos en todo tipo de problema, lo que nos mantiene la mente bien abierta. O por lo menos hacemos todo lo posible por tenerla.

MINISIMPOSIO SEG/FECS. RESUMEN

Prof^a Roser González Duarte

La ingeniería genética ofrece un número creciente de herramientas muy potentes para diseccionar los genomas complejos y descubrir nuevos genes. En pocos años, el avance realizado en el genoma humano es extraordinario. Se han caracterizado unos 16.000 genes, disponemos de más de 5.500 marcadores polimórficos para estudios de ligamiento y tipificación genómica y se conoce la base genética de más de 5.000 enfermedades hereditarias. Sin embargo, estamos muy lejos aún de conocer la función de la mayor parte de estos genes. Las homologías con otras secuencias de los bancos de datos son escasas, los ensayos *in vitro* conducen a resultados parciales y las correlaciones genotipo-fenotipo son aún difíciles de establecer. El análisis funcional es, sin duda, el gran reto de la genética molecular humana de cara al siglo XXI.

Según deducimos de la gran cantidad de datos de que disponemos del genoma humano, la mayor parte de enfermedades hereditarias tienen una base genética compleja. La descripción de la heterogeneidad genética (Andreas Gal) en el caso de la retinitis pigmentosa sirvió para ilustrar en detalle este fenómeno que subyace a un número muy elevado de patologías, dificulta su diagnóstico, su posible tratamiento por terapia génica y ello es debido a una complejidad molecular muy superior a la establecida a partir de la clínica. El estudio de la retinitis pigmentosa pone de manifiesto que muchos genes distintos pueden ser la causa de una misma patología y, al mismo tiempo, que mutaciones distintas en un mismo gen producen distintos fenotipos. Los modelos murinos transgénicos construidos por el equipo de D. Farber para analizar los efectos que ocasiona la pérdida de una fosfodiesterasa, PDEB, implicada en la transducción de la señal luminosa, demuestran que las disfunciones producidas son comparables a las que se detectan en humanos. Estas estirpes de ratones, son un excelente banco de pruebas para ensayos funcionales y terapéuticos.

El análisis funcional tiene además otra limitación importante: aunque parezca una contradicción, la mayor parte de los genes humanos considerados de copia única, forman parte de familias génicas, más o menos numerosas. Este hecho, no sólo difumina la función de un gen particular, sino que además invalida en muchos casos la construcción de transgénicos. Por todas estas razones, se está imponiendo cada vez más el estudio de organismos modelo: desde la levadura al ratón pasando por *Caenorhabditis* y *Drosophila*. Una estrategia imaginativa para descubrir nuevas funciones del genoma humano haciendo uso de las herramientas informáticas es la diseñada por A. Ballabio y su equipo del TIGEM. Parten de ESTs humanos y buscan por homología si éstos forman parte de genes de *Drosophila*, en la que gracias a su relativa simplicidad genómica, a la exhaustiva colección de mutantes ya caracterizados y a las herramientas de análisis genético convencional es mucho más sencillo abordar el estudio de la función.

La dinámica mutacional en los genes humanos fue presentada por O. Evgrafov poniendo como ejemplo el gen de la distrofinina. Se trata del mayor gen descrito hasta ahora asociado a una patología humana, miopatía de Duchenne, y cuyas mutaciones han sido ampliamente caracterizadas en muchas poblaciones humanas. Los resultados obtenidos al analizar la población rusa demuestran que la mayor parte de las mutaciones en este gen son *de novo*, cada mutación sobrevive una media de tres generaciones, y aunque en el gen hay ciertas regiones preferenciales de delección, no existen puntos calientes de recombinación.

La utilidad de los modelos *in vitro* para caracterizar las posibles interacciones entre productos génicos y alteraciones funcionales asociadas a mutaciones fue puesta de manifiesto por L. Hendriks, en el estudio de las presenilinas mutantes. Se sabe que los genes de las presenilinas están asociados a la enfermedad de Alzheimer y que posiblemente estén implicadas

en procesos de transducción de señales, transporte intracelular de proteínas y/o apoptosis. Los experimentos realizados *in vitro* demuestran que las mutaciones patogénicas en ambos genes incrementan la secreción y deposición del péptido β -amiloide que forma placas insolubles, confirmando su intervención en la patología de Alzheimer.

Como expuso Javier Santos, el estudio de los genes de susceptibilidad al cáncer realizados en estirpes murinas de laboratorio presentan algunas limitaciones importantes, y entre ellas, el que no es posible evaluar delecciones de estos genes por pérdida de homocigisidad, ya que estas estirpes presentan un elevado grado de consanguinidad y por tanto son homocigóticas en todos los loci. Por la misma causa no es útil el estudio de *knock outs*. Un modelo alternativo para el análisis de la predisposición al cáncer se obtiene a partir de estirpes consómicas: es decir estirpes, construidas mediante cruzamientos genéticos, que difieren en un sólo par de cromosomas y que por tanto serán heterocigóticas para los marcadores de dicho par cromosómico. En ellas, previa inducción de tumores, se está llevando a cabo el análisis de los genes de susceptibilidad.

La atrofia muscular espinal (SMA) es una alteración neuromuscular que conduce a la pérdida de las neuronas motoras de la médula espinal. En humanos existe una duplicación génica del gen SMN en la región 5q13. Los estudios mutacionales que describió E. Tizzano han puesto de manifiesto que el 90% de los afectados de SMA presentan delecciones del gen telomérico (SMNT) y contienen la copia centromérica (SMN) intacta, que sin embargo aparece delecionada en el 4% de los individuos sanos. Dado que ambos genes comparten un grado de similitud muy elevado es difícil determinar la función de cada uno de ellos y su asociación con la patología. En murinos sólo hay una copia del gen SMN, por lo que el estudio de las estirpes *knock-out*, recientemente construidas, puede ser crucial para desvelar su función y contribución a la patología.