



BOLETÍN DE • LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA

NUMERO 9 • NOVIEMBRE 1996

ÍNDICE

- Editorial
- Perspectivas actuales del análisis genético molecular humano
- José Fernández Piqueras
- Secuenciación y análisis de regiones cromosómicas humanas
- Antonia Martín Gallardo
- El análisis cito-molecular en la caracterización de enfermedades hereditarias humanas
- Antonia Fernández-Peralta
- Presentamos a...
- Alcalá de Henares
- Primer Congreso Nacional de Genética
- Noticias de la Red
- Bloc de notas

Comité Editor

Roser González Duarte
(Presidenta de la SEG)
Josep Casadestús 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

Alfoso Jiménez Sánchez

Edita



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

EDITORIAL

Roser González
Presidenta de la SEG

El 20 de Septiembre tuvo lugar en Madrid la Asamblea Anual Ordinaria de la sociedad. El objetivo de reconvertir este acto en una sesión científica se concretó en una conferencia inaugural, a cargo del Dr. Antonio García Bellido, y en tres mini-sesiones informáticas que habían sido anunciadas vía SEG-DIR y que iban dirigidas tanto a no iniciados como a aquellos que ya tenían conocimientos previos y deseaban profundizar en algunos temas específicos. El incremento de participantes a la reunión y la actitud positiva respecto las actividades de la Sociedad manifestada en dicho acto es un estímulo importante para continuar nuestro trabajo. A todos los que asistieron, a todos aquellos que hubiesen querido estar presentes y no pudieron, les expresamos nuestro agradecimiento.

CURSOS

La SEG continúa contemplando positivamente la idea de financiar cursos monográficos, principalmente a través de becas. La experiencia del ya realizado nos anima a continuar. Tenemos diversas propuestas de cursos y a partir de ahora vamos a tener que aplicar unos criterios selectivos. Nuestro propósito es financiar cursos de calidad, preferentemente con una periodicidad establecida, que impliquen la participación de distintos grupos o vayan dirigidos a un colectivo amplio y que puedan ser considerados como cursos de referencia. Este es el tipo de actividades que prestigia

a una sociedad, más que el soporte indiscriminado a todo tipo de actos. Sin embargo, nuestra Sociedad debe alcanzar niveles mucho más altos de actividad y por ello os animo a participar y proponer todo tipo de iniciativas que favorezcan la comunicación e intercambio de ideas entre los miembros.

PUBLICACIONES

Hemos recibido ofertas de algunas editoriales de publicaciones científicas ofreciéndonos descuentos a los socios.

La SEG ha establecido un acuerdo de colaboración con la editorial Current Biology Ltd, por el que los socios de la SEG obtendrán un 20% de descuento al suscribirse a las revistas de Current Biology Ltd (en papel o CD-ROM). Además, los suscriptores tendrán libre acceso al servidor BioMedNet. A su vez, la SEG recibirá el 5% del importe de las suscripciones efectuadas por sus socios.

Por otra parte, la revista "Progresos en Diagnóstico Prenatal" dirigida por el Dr. José M. Carrera y publicada por el Instituto Universitario Dexeus ha establecido un acuerdo con la SEG por el que pasa a ser una entidad colaboradora. Como resultado de dicho acuerdo todos los Departamentos de Genética españoles recibirán un ejemplar de la revista a cambio de una cuota simbólica de suscripción por parte de la SEG (125.000 pts). La editorial se compromete además a incorporar propaganda y anuncios de la SEG y a publicar artículos de re-

visión de temas de Genética general y obviamente de temas específicos de Genética humana, siguiendo el criterio que nosotros establezcamos para su aceptación.

Una iniciativa interesante de la asamblea fue establecer un fondo de bolsas de viaje para alumnos de doctorado que deseen visitar otros departamentos y centros de investigación españoles, con el objetivo de impulsar la comunicación científica, el conocimiento mutuo y fomentar la colaboración. Así, hemos pensado que si los departamentos estuvieran dispuestos a contribuir con 25.000 pts anuales a este fondo en concepto, si se quiere, de suscripción a la revista, más la contribución adicional de la SEG, podríamos iniciar este programa a partir de 1997. Por ello, me he dirigido a todos los directores de Departamento/Unidad de Genética, solicitándoles una respuesta a este tema. Asimismo desearía que los Departamentos ubicados en Escuelas de Ingenieros Agrónomos u otras Escuelas Técnicas me comuniquen si desean recibir la revista ya que en principio no han sido incluidos en la lista inicial, por tratarse de un tema posiblemente muy alejado de sus intereses científicos.

CONGRESO DE LA SEG

Esta ha de ser la actividad estrella de la sociedad en 1997, y a este fin estamos dedicando la mayor parte de nuestros esfuerzos. Por una parte, el programa preliminar ya

está acabado y en fase de publicación. Lo recibiréis muy pronto. Nos hemos propuesto desarrollar temas de la máxima actualidad y al mismo tiempo incorporar el máximo número de grupos que trabajan en Genética para que el Congreso sea el vehículo aglutinador de la actividad científica de sus miembros. Os pido vuestra colaboración y vuestra presencia. Hemos de hacer un esfuerzo para, entre todos, elevar el nivel científico de la Sociedad y unir a todos aquellos que les mueve el interés por la Genética. Como actividad adicional al congreso, hemos programado un mini-simposio, cofinanciado por la FEGS y del cual recibiréis información junto con la primera circular del congreso, sobre "Animal models and genetic disease". Creemos que ésta será una excelente plataforma para darnos a conocer en la FEGS y también para que nuestros miembros se sientan vinculados a ella.

FEGS

Estamos en contacto permanente con la FEGS y hemos expresado nuestro deseo de participar en todas sus actividades. Una de ellas es el minisimposio. La otra es contribuir al programa EGGS, European Guests Genetic Speakers, dirigido principalmente a los países del este de Europa. Se trata de proporcionar una lista reducida de nombres de genéticos españoles, reconocidos "expertos" en un tema científico, para ser incluidos en el programa EGGS y que deberán estar dispuestos a desplazarse durante una se-

mana al país que lo solicite para desarrollar un tema específico, tanto desde el punto de vista teórico como experimental. La Sociedad pagará el desplazamiento y el país receptor cubrirá el alojamiento y manutención. En una primera fase los miembros elegidos han sido: Rosa de Frutos "Evolution of the genetic transposable elements" (Valencia), Francisco Murillo "A new look to the control of bacterial gene expression" (Murcia) y Lluïsa Vilageliu "Genetic and biochemical analysis of Gaucher disease" (Barcelona).

SITUACIÓN ECONÓMICA

Lamento comunicaros que una decisión adoptada por la asamblea fue aprobar la subida de las cuotas a 5.000 pts. Las cuotas eran muy bajas comparadas con las de otras sociedades y si bien la salud económica es de momento buena, se acercan gastos importantes en relación al próximo congreso. Las reuniones de la junta se han realizado hasta ahora, por gentileza de la universidades patrocinadoras, a un coste despreciable, pero las actividades de cursos, bolsas de viaje e informática incrementarán el capítulo de costes. La tesorera os detalla a continuación las actividades económicas de la SEG.

Nada más. Espero no haberos ocupado demasiado tiempo. Si queréis alguna aclaración, no dudéis en pedirla. Recibid en nombre de toda la junta, un saludo afectuoso y nuestros mejores deseos para las fiestas y el año que se avecinan.

RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DE TESORERÍA DE LA SEG, DESDE ENERO 1995 A NOVIEMBRE 1996

María Jesús Puertas
Tesorera

Las juntas de la SEG anteriores cobraban las cuotas de la Sociedad a año vencido. La presente junta considero poco conveniente mantener esa tradición, por lo que decidimos pasar las cuotas correspondientes al año en curso. Por ello, hemos podido disponer en 1995 de las cuotas correspondientes a 1994 y en 1996 de las correspondientes a

1995 y 1996. Este cambio, que a efectos prácticos de tesorería ha sido equivalente a duplicar la cuota de 1996, ha mantenido en buena forma las arcas de la Sociedad sin necesidad de subir la cuota que se mantenía desde tiempo inmemorial en la pequeña suma de 3.000 pesetas al año. Con este dinero hemos podido financiar las actividades de las que habéis tenido ya noticia pero que os recuerdo a continuación.

Se ha puesto en marcha la organización de la contabilidad oficial de la SEG contratando un asesor fiscal y la correspondiente gestoría que nos asesora en cuestiones legales lleva el libro de contabilidad, actas oficiales, registro de estatutos y demás burocracia, que queda lejos de la capacidad de maniobra, conocimientos y tiempo disponible de los miembros de la Junta. También se ha firmado un poder notarial para que no solo el tesorero/a

de la SEG pueda disponer de los fondos de la misma.

Nos hemos puesto al día en el pago de cuotas a la FEES.

La junta Directiva se ha reunido en las Universidades de Barcelona, Sevilla, Valencia y Salamanca con muy escaso gasto para la SEG, ya que los correspondientes rectorados han financiado la mayor parte de los gastos de desplazamiento y hoteles. La SEG agradece a dichos rectorados su valiosa contribución.

Hemos adquirido un ordenador, situado en el Departamento de Genética de la Universidad de Valencia y da una pequeña gratificación mensual a la persona que gestiona y mantiene el servidor Internet de la SEG.

Hemos organizado un curso de especialización en Genética Molecular Humana, que tuvo lugar en la Universidad Autónoma de Madrid, con validez como curso de doctorado.

La SEG ha contribuido a financiar dos cursos de "puesta al día" en Genética, especialmente dirigidos a profesores de enseñanza secundaria. Ambos han sido muy bien recibidos por las entidades organizadoras (Centro de Profesores y Recursos, Colegio Oficial de Biólogos).

La Asamblea General Ordinaria celebrada en septiembre de 1996 fue organizada como una jornada científica financiada también por la SEG, contando con la infraestructura gratuita del Centro Nacional de Biotecnología y la Facultad de Biología de la Universidad Autónoma de Madrid.

Una buena noticia es que la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación ha concedido en junio 1996 una ayuda (500.000 pts) para "Renovación de la Sociedad Española de Genética". Hemos tenido que realizar unos gastos menores necesarios para su habitual funcionamiento (papelería, correo, etc.) que no merece la pena detallar.

En términos generales la Sociedad se ha financiado sin dificultades en el tiempo que lleva la presente Junta gracias a contar con la infraestructura gratuita de nuestros centros de trabajo, a la ayuda de los rectorados que han financiado nuestras reuniones y algunas de nuestras actividades casi en su totalidad, a la acumulación de cuotas y principalmente a que nuestras actuaciones son modestas. Pero de cara a poder expandir nuestras actividades en el futuro inmediato no queda más remedio que subir el importe de las cuotas a 5.000 pts. Particularmente nos enfrentamos a la organización del Congreso de la SEG en septiembre del 97 y al que deberemos contribuir a financiar.

La subida de la cuota fue aprobada sin ningún voto en contra en la última asamblea general.

Estamos siempre abiertos a las sugerencias de todos los socios, puesto que el dinero de las cuotas que recibe la Sociedad tiene que gastarse en beneficio común.

PERSPECTIVAS ACTUALES DEL ANÁLISIS GENÉTICO MOLECULAR HUMANO

José Fernández-Piqueras

Catedrático de Genética. Laboratorio de Genética Molecular Humana. Unidad de Genética. Departamento de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

El comienzo de la Genética Humana se podría remontar al año 1902 cuando un médico inglés, Sir Archivald E. Garrod, propuso que ciertos errores del metabolismo (la alcaptonuria) tenían una base genética, es decir, por primera vez aparece la idea del gen como controlador del metabolismo. Sin embargo su naturaleza química no fue determinada hasta mediados de los años 40 y hubo que esperar hasta el año 1953 para que Watson y Crick establecieran el modelo de la doble hélice.

El número de cromosomas que componen el cariotipo humano se conoció con exactitud en 1956 (Tjio, Levan, Ford y Hamerton), abriéndose con esto la veda para la búsqueda de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales que parecían ser la causa de muchas enfermedades hereditarias (Síndromes de Turner, Klinefelter etc.). A finales de los sesenta, y durante los años setenta, la Citogenética hizo posible la distinción de bandas y regiones específicas dentro de cada cromosoma.

El gran avance de la Genética Humana se iba a producir a finales de los setenta con el desarrollo de la moderna tecnología del DNA recombinante. El DNA humano podía por fin ser manipulado cortándose en fragmentos específicos que se integraban en vectores (como los plásmidos bacterianos) para su reproducción (clonaje) e incluso su expresión. En 1975 Sanger, Coulson, Maxam y Gilbert desarrollaron métodos de secuenciación para conocer la ordenación nucleotídica primaria de los fragmentos clonados de DNA. Con estas nuevas herramientas las posibilidades de detectar cualquier variación (mutación) eran absolutas y, por consiguiente, se pudo encontrar una ingente cantidad de marcadores polimórficos de DNA. En 1988 J. Watson convenció a la comunidad científica de la necesidad de completar el mapa genético y físico de la especie humana, naciendo el Proyecto Genoma Humano.

Desde un punto de vista básico, la Ingeniería Genética hizo que se avanzara rápidamente en el conocimiento de la estructura y función de los genes humanos. Como la inmensa mayoría de los genes eucarióticos, se demostró que los genes humanos eran de naturaleza fragmentada estando constituidos por regiones informativas que se traducen en aminoácidos (exones), y regiones no informativas (intrones) que, paradójicamente, constituyen la mayor parte de los genes.

Los intrones son eliminados mediante complicados procesos de empalmes (splicing) durante la maduración de los RNA mensajeros. Existen no obstante excepciones como en los genes mitocondriales, los de las histonas etc. También hay casos de genes solapados (el de la neurofibromatosis tipo 1, NF), o los genes supresores p19 y p16).

La disponibilidad de marcadores polimórficos de DNA repartidos por todo el genoma (incluyendo el mitocondrial) está permitiendo la identificación de personas, aclarando casos de paternidad dudosa o resolviendo casos de criminalidad a partir de restos biológicos insignificantes. Estas nuevas perspectivas han sido posibles gracias al procedimiento de "reacción en cadena de la polimerasa" (PCR), que permite reproducir cantidades ingentes de pequeños fragmentos de DNA a partir de nanogramos de DNA molde. El desarrollo de esta nueva metodología ha sido valorado con la concesión del Nobel de Química a los Drs. Kary B. Mullis y Michael Smith.

En relación con las bases genéticas del cáncer, se han hecho notables progresos en el esclarecimiento de su origen y progresión al aislarse y caracterizarse muchos de los genes implicados (oncogenes y genes supresores). Recientemente se han descubierto vías alternativas para la progresión tumoral basadas en la existencia de genes mutadores que se evidencian por la inestabilidad que provocan en algunos microsatélites. Algunos de los genes implicados en el control de la división celular (como es el caso del gen Tp53 forman parte de un programa genético de muerte celular denominado apoptosis).

Con un mapa genético de la especie humana saturado de marcadores polimórficos de DNA, ha cobrado un auge especial el desarrollo de estrategias para el aislamiento de genes de muchas enfermedades hereditarias aunque no se conozcan sus fundamentos bioquímicos (clonaje posicional). El beneficio consiguiente es el desarrollo de nuevos procedimientos de diagnóstico precoz y de terapia génica. La trascendencia de este hecho se puede comprender fácilmente si se dice que hay catalogadas más de 5.700 enfermedades congénitas con patrones de herencia sencillos (de tipo mendeliano) cuyos genes no han podido ser aún identificados. En muchos casos la disponibilidad de modelos animales, como por ejemplo ratones transgénicos que han incorporado un gen humano defectuoso, está resultando de fundamental ayuda.

Existen básicamente tres estrategias para la localización de un gen enfermo. El "clonaje funcional" se apoya en el conocimiento de la base bioquímica del defecto. Si se conoce la proteína defectuosa, se puede buscar el mRNA correspondiente y, utilizando como sonda su copia en DNA (cDNA), se puede localizar la secuencia genómica del gen. La limitación de esta técnica radica precisamente en el hecho de que se necesita conocer la/s ruta/s metabólica/s alteradas, y esta situación no es desgraciadamente la más frecuente. La estrategia del "clonaje posicional" permite salvar aquella dificultad. En este caso la localización y aislamiento de un gen se consigue mediante el análisis de ligamiento con marcadores polimórficos de DNA repartidos por todo el ge-

noma. Existe aún una estrategia intermedia que se basa en el análisis directo de genes candidatos posicionales. Conviene sin embargo puntualizar que la localización de un gen mediante análisis de ligamiento no supone necesariamente su aislamiento. Hay que elaborar con posterioridad una genoteca de esa fracción genómica y se hace necesario el diseño de métodos adicionales para rastrearla hasta dar con el gen en cuestión.

El primer éxito del clonaje posicional fue la localización del gen de la corea de Huntington por el grupo del Dr. Gusella en 1993. Sin embargo el aislamiento y caracterización del primer gen humano hubo de esperar tres años hasta que Royer Pokora et al. aislaron el gen de la enfermedad granulomatosa crónica. El gen de la fibrosis quística (otro de los grandes éxitos) fue mapeado en 1985, se aisló en 1989, y dos años más tarde se pudo determinar por fin que la patofisiología consistía en alteraciones de los canales de Cloro en el tejido epitelial. Los últimos logros del clonaje posicional podrían ser los del gen de la Ataxia-telangiectasia y el de la enfermedad de Werner (envejecimiento precoz).

El genoma humano está formado por 3.000 millones de pares de bases nucleotídicas, un gen tiene como término medio unas 120.000 pares de bases, y la mutación responsable de una enfermedad puede consistir tan solo en la sustitución de una base nucleotídica por otra. Es como buscar una aguja en un pajar, pero la Genética Molecular Humana está haciendo que la búsqueda resulte fructífera.

Finalmente, las dificultades en la búsqueda de genes se han visto incrementadas por el hecho de que muchas enfermedades están afectadas por mecanismos de "marcado" o "imprinting". Se ha demostrado que la vía de transmisión (a través del padre o de la madre) no es indiferente para la determinación de algunas enfermedades hereditarias (Prader-Willi y Angelman, por ejemplo).

Las mutaciones encontradas en los genes humanos alterados pueden afectar tanto a las secuencias codificadoras de los genes, como a sus secuencias reguladoras. En el primer caso se producen proteínas anormales, de modo que la patología consiste normalmente en la pérdida de una función (rara vez su potenciación). Sin embargo en la mayoría de los trastornos neurológicos, donde la causa mutacional suele consistir en la expansión de tripletes de bases nucleotídicas, el trastorno bioquímico consiste en la ganancia de una nueva función. Cuando la mutación afecta a las secuencias reguladoras el producto proteico puede o no producirse, pero si lo hace es completamente normal. La desinhibición del control de cierto tipo de genes (oncogenes) es precisamente la responsable del desarrollo de muchos procesos cancerígenos.

El procedimiento sin duda más completo y seguro para detectar una mutación consiste lógicamente en la secuenciación del cDNA del gen en cuestión. Sin embargo este procedimiento puede ser largo y costoso. Existen metodologías intermedias basadas en la capacidad de distinguir la alteración de una sola base como paso previo a la secuenciación. En cualquier caso la caracterización de estas mutaciones puede hacerse

sobre DNA extraído de muestras de sangre o biopsias de los individuos enfermos y puede llevarse a cabo también de manera precoz, incluso en el vientre de una madre. La técnica de la amniocentesis consiste en la obtención de muestras de líquido amniótico durante las primeras 16-18 semanas de gestación, el cultivo de las células fetales y el posterior análisis genético. Con este método Berg y Steel realizaron por primera vez en 1966 el diagnóstico precoz de una enfermedad que se debía a una alteración cromosómica. En 1978 se hizo el primer análisis prenatal con el DNA extraído de aquellas células. El diagnóstico precoz puede adelantarse aún más. Las muestras de bilis coriónica permiten que el análisis genético se haga entre las 8 y 10 semanas de gestación. Pero lo más sorprendente es que este tipo de análisis se puede hacer con células fetales presentes en la circulación sanguínea materna (leucocitos fetales, eritrocitos nucleados y trofoblastos). En este caso se puede conseguir la amplificación de fragmentos de DNA de las células fetales mediante el diseño de cebadores específicos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se ha comentado con anterioridad que la Ingeniería Genética había hecho posible la incorporación de un

gen humano dentro de una bacteria en condiciones tales que pudiera reproducirse e incluso expresarse. En 1977 se consiguió por primera vez la síntesis artificial de proinsulina y somatostatina humanas. Había nacido una nueva industria biotecnológica. En 1981 GENETECH era la primera empresa de Ingeniería Genética que cotizaba en la bolsa de Nueva York. La esperanza futura es, finalmente, la terapia génica que ya se aplica con éxito en algunas enfermedades monogénicas como la deficiencia en adenosin-desaminasa (ADA), o el caso de los niños burbuja.

Ballabio A (1993) *Nature Genet* 3:277-279.
 Bishop JM (1991) *Cell* 64: 235-248.
 Collin F (1992) *Nature Genet* 1: 3-6
 Grompe M (1993) *Nature Genet* 5: 111-117.
 Jeffreys AJ, MacLeod A, Tamaki K, Neil DL, Moncton DG (1991) *Nature* 354:204-209.
 McKusik VA (1992) *Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes* (10th ed.). John Hopkins Univ. Press, Baltimore.
 Shibata D, Peinado MA, Jonov J, Malkhosyan S and Perucho M (1994) *Nature Genet* 6: 273-281.
 Vogelstein B, Kinzler KW (1993) *Science* 265: 2037-48.
 Warren ST (1996) *Science* 271: 1374-5
 Weissenbach J (1993) *Gene* 135: 275-278.

SECUENCIACIÓN Y ANÁLISIS DE REGIONES CROMOSÓMICAS HUMANAS

Antonia Martín Gallardo
 Centro Nacional de
 Biotecnología Madrid

La tecnología de secuenciación automática de DNA ha facilitado enormemente la realización de proyectos de secuenciación de extensas regiones genómicas. No obstante, la cantidad de secuencia que puede obtenerse de un molde en una sola reacción no excede generalmente de 500 bases. Por consiguiente, la secuenciación de cósmidos o clones de lambda requiere el subclonaje de fragmentos de DNA que cubran la región genómica. Con objeto de alcanzar este objetivo se han usado diferentes estrategias que se resumen a continuación:

1. El método direccional y clásico, que implica la construcción de un mapa de restricción preciso de la región a secuenciar. En este método los fragmentos de restricción apropiados se insertan en un vector de secuenciación, determinándose a continuación la secuencia de los extremos de dichos fragmentos, obteniéndose el resto de la secuencia del fragmento por extensión a partir de un cebador (primer wal-

king) o utilizando el método de deleciones unidireccionales mediante la enzima Exonucleasa III. Tanto la construcción de mapas de restricción como el proceso de secuenciación en sí requieren una gran cantidad de tiempo y manipulación de muestras. Esta estrategia no resulta por tanto eficiente en proyectos de secuenciación a gran escala.

2. Otra estrategia recientemente desarrollada es la que emplea un método de 'primer walking' basado en la utilización de grupos de hexámeros contiguos en la secuencia genómica, en lugar de los clásicos oligonucleótidos (18 bases) específicos de secuenciación previamente determinada. Estos hexámeros pueden dirigir la iniciación de las reacciones de secuenciación del DNA de manera específica cuando el molde se ha saturado con proteína que liga cadena simple de DNA. La eficacia de este método se ha demostrado en DNA de cadena sencilla o de cadena doble previamente desnaturalizado, con una longitud entre 6,5 y 40 kilobases y es por tanto aplicable directamente a cósmidos sin necesidad de subclonaje previo en vectores de secuencia

ción. Dado que una preparación estándar de un hexámero proporciona suficiente material para un número elevado de reacciones de secuenciación, la librería de las 4096 combinaciones posibles de hexámeros permite la secuenciación de cósmidos de una manera rápida y económica. Sin embargo, y a pesar de las posibilidades de esta metodología para incrementar la productividad de los proyectos de secuenciación de genomas, su automatización no es aún viable, lo que sería necesario para mejorar la efectividad de los métodos existentes.

3. Otro método, que se basa en el uso de transposones, está siendo frecuentemente utilizado para secuenciación de genomas sin subclonaje previo y sin necesidad de conocer datos previos de la secuencia, a diferencia del método clásico de 'primer walking'. Dichos transposones al insertarse introducen secuencias universales que hibridan con cualquier cebador para el inicio de la reacción de secuenciación. El mapeo del transposón permite localizar los sitios de inserción antes de comenzar el proceso de secuenciación. Sin embargo, la inserción de

transposones no se produce siempre de manera aleatoria, originando un número excesivo de huecos en la secuencia, lo que dificulta el proceso de secuenciación. Por otro lado, algunos clones derivados de la inserción del transposón pueden ser inestables, no pudiendo así aplicarse esta metodología a la secuenciación de ciertas regiones genómicas.

4. Por último, el llamado método de 'shotgun', que se describe en detalle a continuación, consiste en la generación de fragmentos distribuidos de manera aleatoria mediante sonicación. A diferencia de los métodos hasta ahora descritos, la estrategia de 'shotgun' permite la determinación de manera rápida y económica de la secuencia de prácticamente cualquier cósmido. Debido a su eficacia y a la facilidad de su automatización en casi todas las etapas del proceso, este método sigue siendo el más empleado en la mayoría de los proyectos de secuenciación a gran escala realizados hasta la fecha.

Método de 'shotgun'. El DNA intacto del cósmido se fragmenta mediante sonicación para obtener fragmentos de un tamaño medio de 2-4 kb. Una vez sonicada la muestra, se repara utilizando una mezcla de polimerasa T4 y enzima Klenow. Este paso se repite una segunda vez a fin de producir el máximo número de moléculas con extremos romos. Los fragmentos de DNA se separan mediante electroforesis y los de un tamaño en el rango de

seado (1.5-3 kb) se purifican por unión electroforética a membranas de celulosa-DEAE. Los fragmentos purificados se ligan al vector adecuado que previamente se ha digerido con SmaI para producir extremos romos y defosforilado con fosfatasa alcalina. La mezcla de la reacción de ligamiento se utiliza para transformar células competentes de *Escherichia coli* siguiendo métodos convencionales. Los clones recombinantes con insertos genómicos se seleccionan con el objeto de obtener moldes de secuenciación. La preparación de moldes se realiza en grupos de 96 con el objeto de facilitar el almacenamiento y posterior seguimiento de muestras. Las reacciones de secuenciación se realizan utilizando un procedimiento de amplificación por PCR y se resuelven por procedimientos de lectura automática. Las secuencias obtenidas se editan a fin de eliminar las secuencias derivadas del vector, así como las secuencias finales de baja calidad y subsecuentemente se archivan para su posterior ensamblaje. El ensamblaje de secuencias resulta en la producción de segmentos ('contigs') cuyo número y tamaño depende del número total de moldes de DNA secuenciados. La distribución de 'contigs' procedentes del cósmido se deduce, siempre que sea posible, mediante la secuenciación de ambos extremos de clones generados por 'shotgun', cuya secuencia se localice en las regiones terminales del 'contig'. Los huecos en la secuencia del cósmido se resuelven

preferentemente por amplificación selectiva mediante PCR. La secuencia final del cósmido se verifica mediante la comparación del patrón de fragmentación pronosticado por su secuencia y el obtenido empíricamente por digestión del DNA del cósmido con diversas endonucleasas de restricción que reconocen secuencias de seis pares de bases.

El método de 'shotgun' se ha utilizado en un gran número de proyectos de secuenciación a gran escala. Nuestro grupo ha determinado automáticamente por este procedimiento la secuencia de 60 kilobases de la banda p16 del cromosoma humano 4, 106 kilobases de la banda q13.3 del cromosoma humano 19, así como 40 kilobases de la región subtelomérica del brazo p de este mismo cromosoma. El proceso de secuenciación y la evaluación de los resultados obtenidos será descrito en detalle. El objetivo final de los proyectos de secuenciación consiste en la localización de genes y elementos estructurales de interés en el genoma humano, junto con el de otros organismos modelos. En este sentido se realizó el análisis de las regiones cromosómicas mencionadas anteriormente utilizando distintos programas informáticos desarrollados con este propósito. Dichos programas, entre los que destaca el "grail", se basan en la localización de regiones codificantes en base a la presencia de islas CpG, frecuencia de hexámeros, y sitios de 'splicing', entre otros factores.

EL ANÁLISIS CITO-MOLECULAR EN LA CARACTERIZACIÓN DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS HUMANAS

Dra. Ma. Antonia Fernández-Peralta
Unidad de Genética. Dpto. de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

La aplicación de las técnicas y metodologías de la Genética Molecular en el campo de la Citogenética Humana ha establecido una nueva etapa en esta ciencia. Para algunos autores ha generado la llamada Citogenética Molecular Humana, mientras para otros es la actualización metodológica de la propia Citogenética Humana sin necesidad de establecer parcelas que no puedan ser saltadas. La Citogenética Humana, como cualquier ciencia, va pasando por fases. Comienza en 1956, cuando Tjio y Levan establecen la dotación cromosó-

mica humana en células somáticas, circunstancia que es rápidamente utilizada en genética clínica dando lugar a la identificación de las alteraciones cromosómicas de los síndromes de Down (trisomía 21), Turner (45, XO) y Klinefelter (47,XXY). El hecho de que tales alteraciones cariotípicas fuesen compatibles con la vida hizo que un buen número de laboratorios, fundamentalmente de patólogos y pediatras, se dedicasen a determinar la asociación de otras condiciones dimórficas con anomalías cromosómicas. Se detectan así las trisomías 13 y 18 y algunas patologías causadas por anomalías cromosómicas estructurales (Síndrome de Down de translocación, cri-du-chat, etc.), así como la asociación entre abortos espontáneos y graves alteraciones cariotípicas.

Paralelamente los análisis citogenéticos en las neoplasias hematológicas descubren el cromosoma Filadelfia característico de la leucemia mieloide crónica (CML), con lo que el análisis citogenético quedaba "ligado" al diagnóstico y estudio del cáncer, confirmándose además, casi 50 años después, la teoría de Boveri sobre la importancia de las reordenaciones cromosómicas en la etiología de los procesos neoplásicos. En la década de los 60 la búsqueda de nuevos síndromes cromosómicos se acompañó de continuas mejoras técnicas para una identificación más correcta de las posibles anomalías estructurales. Se establecen además heteromorfismos hereditarios no patológicos afectando a las regiones pericentroméricas de una serie de cromosomas. Precisamente la condición de polimorfismo de la región pericentromérica del cromosoma 1 sirvió para establecer el primer ligamiento de un locus autosómico (grupo sanguíneo Duffy) al centrómero de este cromosoma, que constituye el primer mapeo de un gen humano a un cromosoma por análisis citogenético, puesto que con anterioridad únicamente se había establecido el ligamiento al sexo de algunas enfermedades comunes (daltonismo y hemofilia).

El desarrollo de las técnicas de cultivo de células somáticas híbridas interespecíficas, permitió la asignación en muy pocos años de más de 300 loci humanos a cromosomas y segmentos cromosómicos concretos. Entre las disciplinas que contribuyeron metodológicamente a este logro, la citogenética tuvo un papel fundamental para la identificación de los cromosomas humanos retenidos en las líneas celulares híbridas. Paralelamente se siguió realizando el mapeo génico humano por estudios de ligamiento entre aberraciones y polimorfismos cromosómicos familiares y polimorfismos bioquímicos (locus de la haptoglobina al cromosoma 16, etc.). El desarrollo de las primeras técnicas de bandeo cromosómico (bandas C, Q, G, R, etc.) fue un factor decisivo para el establecimiento de estos primeros mapas cromosómicos humanos. La caracterización y unificación de criterios en la descripción, terminología, etc., del cariotipo humano se fueron estableciendo en varias reuniones de especialistas, culminando con la Conferencia de París (1971) que estableció el primer ISCN que ha ido pormenorizándose en sucesivos encuentros conforme las mejoras metodológicas han establecido nuevas regiones citológicamente diferenciables.

Vemos así como la Genética Humana se revolucionó en base al análisis cromosómico, del mismo modo que en la actualidad la Citogenética se está revolucionando con la aplicación in situ de las técnicas de la Genética Molecular. Puede decirse que la tecnología molecular ha penetrado en la Citogenética Humana, de manera que esta disciplina se está pintando con los colores de las nuevas tecnologías. En este nuevo contexto se están abordando antiguos problemas citogenéticos pendientes (la filogenia del cariotipo humano, la caracterización citomolecular y distribución de las regiones de DNA satélite del cariotipo humano, etc.), al mismo tiempo que se lleva a cabo el trabajo citogenético en todos los ámbitos con mayor número de herramientas y más precisas. De este modo se ha abierto la posibilidad de utilización de aproximaciones citomoleculares como ayuda inestimable para la caracterización de genes,

muchos de ellos implicados en la etiología de patologías humanas hereditarias y los resultados prácticos de este hecho es lo que se pretende mostrar aquí.

METODOLOGIAS DE LA CITOGENÉTICA MOLECULAR

La hibridación in situ (ISH) fue la primera aproximación molecular al campo de la Citogenética Humana, utilizándose para la localización subcromosómica de secuencias de DNA satélite y DNA ribosómico, pero esta ISH radiactiva se encontró con limitaciones de muchos tipos, entre ellas la imposibilidad de incorporar suficientes radioisótopos en sondas de secuencia única para permitir señales tras el revelado. La tecnología del DNA recombinante, con la posibilidad de clonar segmentos del genoma, potenció las posibilidades de la hibridación in situ al poder incorporar precursores nucleotídicos marcados a regiones genómicas insertadas en un vector y utilizar estos segmentos marcados como sondas sobre cromosomas. Aún así, la ISH radiactiva era sensible pero no precisa para determinar la localización exacta de una secuencia dada debido, entre otras cosas, a la dispersión de los granos de plata en la autorradiografía y la excesiva señal de fondo, todo lo cual puede dar lugar a interpretaciones erróneas y hace imprescindible el tratamiento estadístico de los datos para eliminar la subjetividad del observador. Las técnicas de hibridación no radiactivas, fundamentalmente las fluorescentes (FISH) han establecido un salto cualitativo en las posibilidades de delimitación de secuencias sobre los cromosomas. Las técnicas de FISH se han ido haciendo más versátiles, sensibles y precisas. Se han establecido diversos tipos de marcajes y diversos sistemas de detección, combinando técnicas inmunológicas que originan amplificaciones de las señales de hibridación. Además, existe la posibilidad de apantallar, mediante DNA competidor (DNA Cot1 o DNA genómico total) las secuencias medianamente repetidas (p.ej.: secuencias Alu) dispersas por el genoma para evitar las reacciones cruzadas al trabajar con sondas clonadas de secuencia única que pudieran contenerlas, lo que se denomina CISS (Chromosomal in situ suppression), de manera que se puede obtener hibridación a partir de cualquier segmento de DNA clonado en vectores cosmídicos, plasmídicos, YACS, etc. El desarrollo de sistemas de filtros, acoplamiento de cámaras especiales y software ha contribuido a la optimización de los protocolos de FISH. Todo ello permite la detección de varias sondas sobre una misma preparación cromosómica (FISH multicolor), o la obtención de resultados incluso con sondas de tamaño menor de 1 kb pertenecientes a genes concretos (secuencia única). A comienzos de esta década, mediante citometría de flujo, se comercializaron sondas que cubrían la longitud cada uno de los cromosomas del complemento humano que permitieron el pintado cromosómico (Chromosome painting) de múltiples aplicaciones en genética clínica (p.ej.: diagnóstico prenatal, neoplasias hematológicas) para la delimitación de reordenaciones y dosis cromosómicas. Todas estas técnicas de FISH es posible aplicarlas no solamente a cromosomas metafásicos sino a núcleos interfásicos y a fibras cromatínicas extendidas (ECF). Este último material se muestra particularmente útil para establecer posiciones relativas de segmentos cromosómicos previamente asignados a una

región cromosómica. Recientemente, además, los fundamentos de la tecnología PCR han llegado al mundo de la citogenética y se han desarrollado las técnicas in situ de marcaje de regiones cromosómicas por replicación in situ, a partir de los primers correspondientes, Taq polimerasa y los precursores nucleotídicos adecuados; son las técnicas de marcaje mediante PRINS (PRImed IN Situ labelling) y las técnicas de PCR in situ. La sensibilidad, limpieza y rapidez se ven muy favorecidas, aunque aún presentan limitaciones.

ANÁLISIS CITOMOLECULAR PARA IDENTIFICAR Y LOCALIZAR GENES

Entre las múltiples aplicaciones de la Citogenética Molecular destaca su contribución a la identificación y localización de genes causantes de patologías humanas, muchas de ellas hereditarias. Resulta obvio que para el análisis de los genes causantes de enfermedades humanas se sigan las estrategias de la Genética Molecular Humana, pero la Citogenética siempre ha contribuido en alguno de los pasos de casi cualquier estudio tendiente a identificar un gen y las nuevas metodologías han potenciado sus capacidades de integración en ellos. En muchos casos el análisis citogenético de pacientes para una determinada patología ha mostrado alteraciones citogenéticas recurrentemente asociadas a la misma. Así, las deleciones, puntos de rotura implicados o no en translocaciones, etc., han servido de punto de partida para la búsqueda de genes de las correspondientes enfermedades en esas localizaciones. Un ejemplo emblemático sería el descubrimiento del gen supresor Rb causante de retinoblastoma, un tipo de tumor hereditario (aunque hay formas esporádicas), la existencia de una deleción citológicamente visible en 13q14 en un paciente con esta patología, puso sobre la pista de un gen supresor de tumoración en esa localización, cuya pérdida total de función por mutación somática de la segunda copia daba origen a la enfermedad. Sobre esas bases citogenéticas se llegó al aislamiento del gen Rb por clonaje posicional, mapeado en 13q14.2. De manera similar, la citogenética ha servido de base para la localización, por clonaje posicional, de otros muchos genes de patologías humanas (distrofia muscular de Duchenne, neurofibromatosis, poliposis familiar adenomatosa, riñón poliúístico, etc). Incluso dentro de una pura estrategia molecular de clonaje posicional, alrededor de regiones candidatas (obtenidas por análisis de ligamiento, pérdidas de heterocigosidad o alteraciones citogenéticas), se necesita estar lo más cerca posible de la posición del gen, para acortar el paseo cromosómico y las nuevas tecnologías citogenéticas son una ayuda inestimable para testar sondas cosmidicas o YACS. Así, el posicionamiento in situ de sondas a ambos lados de un punto de rotura asociado a un síndrome marca los extremos de la región en la que se localiza el gen, pudiendo posteriormente mapearse los elementos de un 'contig' de la región hacia el interior de los puntos marcadores laterales con FISH de fibras cromatínicas extendidas que muestra una resolución de secuencias separadas unas 5 kb. A esta metodología se la denomina DMVISH-DNA mapping, pues permite mapear rápidamente regiones del genoma sin necesidad de realizar mapas de restricción, estableciendo las posiciones y la orientación relativa de los clones de un

'contig'. Esta estrategia está sirviendo para localizar genes responsables de patologías humanas (síndrome de Potter, PraderWilli, etc.). De hecho se están realizando mapas cromosómicos de 'contigs' mediante FISH para facilitar su posterior utilización en la localización de genes por clonaje posicional. En la actualidad el mapa más completo es el del cromosoma 19 en el que se han llegado a ensamblar finamente 165 'contigs' y se está trabajando activamente con otros cromosomas.

No obstante, la mayoría de los genes responsables de las enfermedades genéticas humanas (muchas de ellas hereditarias) no son susceptibles de clonaje posicional ni funcional. Las causas de ello son variadas: en unos casos no se dispone de suficientes familias para el análisis de ligamiento, o no se encuentran pacientes con reordenaciones identificables citológicamente que marquen una región candidata, o no hay datos suficientes sobre la proteína cuyo defecto desencadena la patología, etc. En estos casos, que son mayoritarios, se plantean estrategias combinadas de identificación de genes responsables de enfermedades que han sido englobadas como estrategias del candidato posicional. En ellas, de modo muy resumido, para la asignación de un gen a una patología puede partirse de algún tipo de información relativa a la enfermedad o de algún tipo de información relativa a un gen. En el primer caso, cuando el locus de una enfermedad se asigna a una posición específica, todos los genes asignados a dicha región (disponibles en las bases de datos existentes) serán candidatos de esa enfermedad. De modo similar, si un gen o una secuencia genética (EST: expressed sequence tag) se localiza en una región, todas las patologías relacionadas de algún modo con esa región serán candidatas a ese gen. A partir de ahí las características génicas se irán comparando con las características de las patologías hasta encontrar el gen que se comporte como mejor candidato y viceversa. La información disponible sobre una enfermedad puede ser muy variada (defecto bioquímico, tejido implicado, anticipación, defecto del desarrollo, modelo similar en ratón, etc.), del mismo modo que puede serlo la información sobre una secuencia génica (dominios de secuencia, patrón de expresión, inestabilidad de secuencia, defecto del desarrollo, sintenia en ratón, etc.), con lo que se incrementa la posibilidad de encontrar las parejas gen-patología. Resulta obvio que en toda esta línea de identificación de genes de enfermedades las técnicas citomoleculares están jugando un papel crucial en todos los puntos que tienen que ver con localización cromosómica. Por citar algunos ejemplos recientes representativos de estas contribuciones, los genes PAX humanos (genes reguladores del desarrollo altamente conservados evolutivamente) han sido mapeados de modo preciso mediante FISH con sondas cosmidicas conteniendo sus secuencias génicas (previamente pescadas en paneles de células somáticas híbridas, con anzuelos que reproducen la información que codifica un motivo conservado de 128 aa en cohibridación con sondas marcadoras cromosómicas. Modelos de ratón indicaban que podían ser genes candidatos de determinados síndromes hereditarios humanos y, consiguientemente, dos miembros de esta familia de genes, PAX3 y PAX6, han sido implicados en dos patologías humanas (síndrome de Waardenburg y aniridia, respectivamente). Tales enfermedades se

asignaban tentativamente a las localizaciones en las que mapearon citológicamente esos genes (2q35 y 11p13, respectivamente). Las características clínicas se correspondían con lo que cabía esperarse de las alteraciones de sus respectivos genes candidatos y los análisis de mutaciones han demostrado la realidad de tales correspondencias. Otro miembro de la familia, PAX7, mapea en 1p36, región frecuentemente alterada en gran variedad de tumores, muchos de origen neuroectodérmico (neuroblastoma, melanoma cutáneo y feocromocitoma) y muscular. En la embriogénesis de ratón el gen equivalente a PAX7 se expresa en cerebro en desarrollo, en la región dorsal del tubo neural y en la miogénesis; está, por tanto, implicado en la formación de músculo y células derivadas de la cresta neural, precisamente linajes celulares afectados por los cánceres que cursan con alteraciones recurrentes de la región 1p36. PAX7 resulta, pues, un gen candidato de esas patologías y los análisis mutacionales determinarán de un modo taxativo su relación causal. PAX1 ha sido mapeado por FISH, en cohibridación con las sondas marcadoras del cromosoma 20, a la banda 20p11. En base a similitudes fenotípicas con un mutante de desarrollo de ratón, PAX1 podría estar en relación con una rara enfermedad humana autosómica dominante, el síndrome de Alagille, mapeado por deleciones intersticiales en 20p12.2-pl 1.23. No obstante, existe otra enfermedad candidata, el síndrome de Jarcho-Levin, de fenotipo similar al mutante de ratón, que aún no tiene asignación en el genoma. El análisis mutacional de PAX1 en ambos tipos de pacientes dará la clave de su asignación definitiva. Los restantes genes PAX del genoma humano (hasta un total de nueve) son genes candidatos ya posicionados aún no asociados a ninguna patología humana, circunstancia lógica si se tiene en cuenta que se carece de información sobre multitud de enfermedades, sobre todo de aquellas de baja frecuencia en las poblaciones. De un modo similar, mediante técnicas citomoleculares se está llevando a cabo el mapeo cromosómico de la enorme familia de genes ZNF, codificadores de las proteínas del mismo nombre (zinc finger proteins), reguladoras transcripcionales. Todos poseen dominios específicos altamente conservados (desde *Drosophila* hasta el hombre) de secuencias codificadoras de 28-30 aa repetidos en tandem con un átomo de zinc estabilizando una estructura en dedo. Aprovechando esta característica, se han aislado cDNAs que han detectado en el genoma humano multitud de genes ZNF cuya distribución cromosómica se está dilucidando mediante FISH. Dado el papel regulador transcripcional de sus proteínas, estos genes pueden estar en el origen numerosas enfermedades humanas hereditarias (incluidas neoplasias) y, de hecho, ya se han encontrado deleciones de loci ZNF en 11p13 y 5q asociadas a tumor de Wilms. La localización subcromosómica de los miembros de esta familia de genes puede servir de punto de partida para posteriores estudios de LOH o mutaciones asociadas a enfermedades candidatas de las que aún no se conoce el defecto génico.

El establecimiento de mapas génicos sinténicos comparativos (hombre y animales modelo) es otro de los puntos clave para muchas estrategias de asignación de genes a patologías humanas y viceversa. En esa línea de trabajo las técnicas citomoleculares están

haciendo una contribución decisiva al permitir la asignación rápida de nuevos genes a grupos de sintenia. Así, en la caracterización del gen responsable de la tirosinemia hereditaria tipo III, las técnicas de FISH han establecido la localización del gen HPD, responsable de la enzima humana cuya alteración origina la enfermedad, en 12q24-qter. Se había descrito tentativamente un grupo sinténico 12q humano Sratón-12rta y precisamente el locus del antígeno F de ratón, proteína homóloga a la del gen HPD humano, mapea en el cromosoma 5 de su genoma. Las técnicas citomoleculares han confirmado este grupo sinténico, al que se pueden sumar nuevos genes y potenciar las estrategias para la caracterización de enfermedades humanas.

Las técnicas citomoleculares tienen otras muchas aplicaciones directas en genética clínica en campos tan actuales como el diagnóstico prenatal, el consejo genético, las unidades de FIV y la oncología. Son métodos eficaces para la detección de polisomías y alteraciones estructurales, incluidas microdeleciones afectando a genes de enfermedades muy variadas. Así, puede establecerse el estatus de portadoras de mujeres en familias con microdeleciones en genes de enfermedades ligadas al sexo (distrofia muscular, esferocitosis hereditaria, etc), en relación con síndromes de haploinsuficiencia e imprinting (Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Prader-Willy, etc) o con susceptibilidad a tumores hereditarios (Poliposis familiar adenomatosa, retinoblastoma, tumor de Wilms, etc.).

Las potencialidades de las técnicas de Citogenética Molecular en la caracterización de patologías humanas están muy lejos de haberse agotado con todo lo expuesto. Muy al contrario, es un campo de enormes posibilidades futuras. Por citar unos ejemplos, las técnicas de microdissección *in situ*, combinadas con DOP-PCR para la amplificación y marcaje de segmentos cromosómicos se están usando para la generación de microlibrerías, sondas específicas, identificación del material cromosómico implicado en reordenaciones cripticas, asignación del material amplificado en cromosomas min a oncogenes conocidos, establecimiento de localizaciones cromosómicas de nuevos oncogenes, etc. Finalmente, las metodologías *in situ* de hibridación génica comparativa (CGH) y Multi-FISH (M-FISH), que se encuentran en sus primeras etapas de desarrollo, sobre todo esta última, abren a la citogenética molecular un mundo fascinante de posibilidades y aplicaciones. De hecho, la CGH se está aplicando con éxito al estudio de las alteraciones cromosómicas en muchos tipos de cánceres, sobre todo tumores sólidos donde el análisis cariotípico tumoral por técnicas convencionales es difícil, laborioso y poco informativo por la complejidad y deficiente morfología cromosómica. La metodología CGH permite la detección de regiones amplificadas (posibles localizaciones de oncogenes) y subrepresentadas (donde se ubicarían genes supresores) en todo tipo de tumores, sin necesidad de disponer de metafases tumorales, que es el factor limitante. De modo muy simple se utiliza la totalidad del DNA genómico tumoral (incluso cantidades mínimas que se amplificarán por DOP PCR), apantallado con DNA genómico total (CISS), como sondas sobre metafases normales y mediante un complejo procesado de imagen se visualizan y cuantifican colorimétricamente los

resultados. El M-FISH, que podría denominarse multipainting, publicado en abril de este mismo año en la revista Nature Genetics, parte del marcaje diferencial de los cromosomas del complemento humano (22 autosomas, X e Y) mediante un esquema combinatorio de cinco fluorocromos. Posteriormente se realiza la hibridación de todo este conjunto de sondas sobre cualquier metafase patológica. La utilización de juegos de filtros

y software adecuados asigna al conjunto de sondas cromosoma-específicas un color (24 colores en total), con lo que la información sobre posibles reordenaciones, composición de cromosomas marcadores, etc., es visualizada de modo llamativo. Todas estas tecnologías están aún en sus comienzos, pero se intuye que sus posibilidades de aplicación en Genética Humana pueden llegar a desbordar la imaginación de los citogenéticos.

PRESENTAMOS A... ALCALÁ DE HENARES

Dirección

Departamento de Biología Celular y Genética
Campus Universitario
Universidad de Alcalá de Henares
28870 Alcalá de Henares (Madrid)
Tel.- 91 8854750 / 4751
Fax.- 91 8854799
Email bejouve@alcala.es

Miembros del Equipo

Prof Dr Nicolás Jouve de la Barreda (Catedrático)
Prof Dra Esther Ferrer Cebrián (Prof Titular)
Prof Dr Araceli Fominaya Yagüe (Prof Titular)
Prof Dra Angeles Bernardo López (Prof Titular)
Prof Dr Juan Manuel González Triguero (Prof Titular)
Prof Dr Lucas Sánchez Rodríguez (Prof Asociado)
Prof Dr Martín Montero Reguilón (Prof Asociado MEC)
Prof José Luis Hernando Hidalgo (Prof Asociado MEC)
Dr Gregorio Hueros Soto (Ayudante)
Dra Angeles Cuadrado Bermejo (Ayudante)
Dra Pilar Sánchez de la Hoz (Becaria Proyecto UE)
Dra Yolanda Loarce Tejada (Ayudante)
Ldo. José Antonio Dávila García (Becario Plan Nacional MEC)
Lda Raquel Gallego Pastor (Becaria)
Lda. Pilar Rubio de la Moya (Doctoranda)
Ldo. Alfredo de Bustos Rodríguez (Doctorando)
Lda. Concepción Linares Miquel (Doctorando)

Creación

Creación en 1979, como Departamento de Genética. Tras la LRU, y desarrollo de los Estatutos de la UAH, se fundió al área de Biología Celular, y se constituyó como Departamento de Biología Celular y Genética (año 1985).

Actividad docente:

Facultad de Ciencias Biológicas:

Primer Ciclo:
Genética (12 créditos= 7 Teoría + 5 Prácticas)

Segundo Ciclo, Especialidad de Biología Celular y Molecular:

Biología Molecular I (2 créditos Teoría)
Métodos y Técnicas de Biología Molecular I (5 créditos=2 Teoría + 3 Prácticas)
Genética del Desarrollo (8 créditos= 4,5 Teoría + 3,5 Prácticas)
Citogenética (3 créditos Teoría)
Métodos y Técnicas de Citogenética (11 créditos= 6 Teoría + 5 Prácticas)
Segundo Ciclo, Especialidad de Biología Animal:
Genética Evolutiva (8 créditos=4,5 Teoría +3, 5 Prácticas)
Segundo Ciclo, Especialidad de Biología Vegetal:
Mejora Genética Vegetal (8 créditos= 4,5 Teoría +3,5 Prácticas)
Segundo Ciclo, Especialidad de Biología Ambiental y Sanitaria:
Genética Ecológica (8 créditos= 4,5 Teoría +3, 5 Prácticas)

Facultad de Ciencias Ambientales

Primer Ciclo:
Fundamentos en Biología Celular y Genética (2 créditos)

Facultad de Farmacia

Primer Ciclo:
Introducción a la Genética (4,5 créditos= 3 Teoría +1,5 Prácticas)

Tercer Ciclo. Programa de Biología Celular y Molecular (1995-1997).

Contribución del área de Genética:
Técnicas de Genética Molecular
Citogenética Molecular Teórica
Nuevas Técnicas en Citogenética Vegetal
Métodos en Biología Molecular e Ingeniería Genética (área de Bioquímica)
Fundamentos de Mejora Genética Vegetal Aplicada

RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Las líneas de investigación del grupo se enmarcan en una temática general: genética y mejora vegetal mediante la utilización de técnicas citogenéticas y moleculares. Los proyectos en vigor en los últimos años se han destinado al análisis del comportamiento cromosómico,

análisis de la variabilidad en especies vegetales, localización de genes en el mapa genético, y conocimiento de relaciones de homeología en trigo, centeno, triticale, tritordeum, y especies cultivadas y silvestres de los géneros *Hordeum* y *Lens*. En los últimos años ha ampliado las técnicas citogenéticas que utiliza mediante la incorporación de nuevos métodos de bandeado cromosómico, análisis de imagen mediante ordenador e hibridación "in situ", y ha comenzado a aplicar técnicas moleculares y de cultivos de "in vitro" y regeneración de plántulas a partir de explantes vegetales.

La Unidad de Genética de la Universidad de Alcalá, mantiene una intensa y progresiva actividad investigadora. En los últimos años se han desarrollado, ó se están desarrollando una serie de Proyectos de Investigación subvencionados oficialmente por la CICYT, Programa de I+D Agrario y Alimentario, del M.A.P.A., y DGICYT. Participa en un Proyecto de la UE Programa 4.1. Biotechnology y en una Acción Integrada junto a grupos de nueve países de la CEE. Se mantienen colaboraciones bilaterales con el Dr. Kaltsikes (Fac de Agriculture, Univ de Atenas (Proyecto de la NATO), el grupo del Centre de l'Amelioration des Plantes del Institute Nationale de la Recherche Agronomique de Clermont-Ferrand (Francia), con grupos de las Universidades de la Tuscia (Viterbo, Italia) y Coimbra (Portugal). En conexión con estas colaboraciones internacionales, miembros del grupo han visitado y realizado numerosas estancias en diversos centros de investigación europeos, y se han recibido en Alcalá numerosos investigadores de todos los centros implicados. Además de los convenios oficiales arriba indicados, los miembros de la Unidad mantienen colaboración activa con otros centros nacionales e internacionales de investigación: Unidad de Genética del Department of Agronomy, University of Missouri, Columbia (USA); Plant Research Centre, Central Experimental Farm of Agriculture (Ottawa); John Innes Institute, Dept. de Kayobiology, Norwich (UK); Max Planck Institut Köln, en Colonia (Alemania), Unidad de Mejora de Plantas del Instituto Nacional de investigaciones Agrarias, etc.

Los resultados de la producción científica desarrollada por el grupo en los 5 últimos años, toda realizada en el Departamento, se resume en la producción de buen número de publicaciones y comunicaciones a Congresos. Se han realizado cerca de medio centenar de publicaciones, la mayoría en revistas internacionales, relacionadas con el campo de la Genética Vegetal, Citogenética Vegetal y Biología Molecular de Plantas. Entre las más relevantes de los 3 últimos años destacan las siguientes:

Cuadrado, A., Jouve, N. 1994. Mapping and organization of highly-repeated DNA sequences by means of simultaneous and sequential FISH and C-banding in 6x-triticale. *Chromosome Research* 3: 331-338.

Cuadrado, A., Jouve, N. 1994. Highly repetitive sequences in B chromosomes of *Secale cereale* L. re-

vealed by fluorescence in situ hybridization. *Genome* 37: 709-712.

Cuadrado, A., Jouve, N. 1994. Fluorescence in situ hybridization and C-banding analyses of highly repetitive DNA sequences in the heterochromatin of rye (*Secale montanum* Guss) and wheat incorporating *S. montanum* chromosome segments. *Genome* 38: 795-802.

Hueros, G., Varotto, S., Salamini, F., and Thompson, R.D. 1995. Molecular characterization of BETL-1, a gene expressed in the transfer cells of the endosperm of maize. *The Plant Cell*, 7: 745-747.

Fominaya, A., Hueros, G., Loarce, Y., and Ferrer, E. 1995. Chromosomal distribution of a repeated DNA sequence from C-genome heterochromatin and the identification of a new ribosomal DNA locos in the *Avena* genus. *Genome* 38: 548-557.

Cuadrado, A., Jouve, N., Heslop-Harrison, J.S. 1995. Physical mapping of the 5S rRNA multigene family in 6x-triticale and rye: Identification of a new rye locus. *Genome* 38: 623-626.

Cuadrado, A., Ceoloni, C., Jouve, N. 1995. Variation in highly repetitive DNA composition of heterochromatin in rye studied by FISH. *Genome* 38: 1061-1063. (Seleccionado y pendiente de comentario en *Rice Biotechnology Quarterly*. 26: Mayo 1996. USA)

Bustos, A., Cuadrado, A., Soler, C., Jouve, N. 1996. Using FISH and RAPD for evaluating genetic relationships among wild species of the genus *Hordeum*. *Chromosome Res.* En prensa.

Cuadrado, A., Rubio, P., Ferrer, E., Jouve, N. 1996. Sequential c-banding and in situ hybridization and its use in the detection of interspecific introgression into wheat. *Euphytica* 89: 107-112. [A summary was published in *EWAC Newslwttter*. (1995): 140-142.

En los 5 últimos años, el grupo ha presentado 20 comunicaciones en congresos internacionales (3 en USA, 3 en Inglaterra, 1 en Hungría, 2 en Alemania, 5 en Portugal, 2 en Italia y 4 en España), y cerca de medio centenar en congresos luso-españoles de Genética. El grupo se encargó de organizar las XXV Jornadas de Genética Luso-Españolas, en el Campus de la Universidad de Alcalá, en Septiembre de 1990. Así mismo organizó el Workshop de la European Wheat Aneuploidy Cooperative, en julio de 1991 en la ciudad de Córdoba que atrajo a 26 investigadores de 13 países, y a través de la Sociedad Española de Genética, un Lecture Course on Conservation and Use of Genetic Resources (dirigido por los Dres Marcelino Pérez de la Vega de la Universidad de León y Nicolás Jouve de la Univ de Alcalá), en el Centro Internacional de Reuniones de Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, en Madrid, del 22 al 24 de Febrero de 1993.

PRIMER CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA

PREPROGRAMA

En Septiembre de 1997, durante los días 11 al 13, tendrá lugar en Valencia el Primer Congreso Nacional de Genética organizado conjuntamente por la Sociedad Española de Genética y el Departamento de Genética de la Universidad de Valencia (Estudi General).

Recientemente, la S.E.G., que en 1997 cumplirá los 25 años de existencia, se ha integrado en la Federación Europea de Sociedades de Genética, constituida por las Sociedades de Genética de todos los países europeos y, en consecuencia, ha reestructurado sus actividades fundamentalmente las relacionadas con la organización de reuniones científicas.

Como todos sabéis, una de las principales actividades que venía desarrollando la Sociedad era, sin duda alguna, la organización de las jornadas de Genética Luso-Españolas, que han servido de punto de encuentro a centenares de científicos españoles y portugueses durante sus más de treinta ediciones. Sin embargo, el cambio de orientación experimentado por la Sociedad ha dado lugar a la sustitución de las antiguas jornadas de Genética por Congresos Nacionales de Genética, más acordes con el nuevo contexto europeo y de manera similar a como vienen organizando la mayor parte de las Sociedades Científicas.

Nace este Primer Congreso como continuación y, por tanto, como heredero de las citadas Jornadas, pero con la energía y entusiasmo propios de toda actividad nueva e independiente, de periodicidad bianual que, dirigido tanto a los socios e investigadores como al público en general, pretende ser el punto de encuentro y el foro de discusión de todos aquellos temas relacionados con la Genética.

La estructura de este Primer Congreso gira alrededor de Conferencias plenarias y un buen número de Workshops, cuyos temas centrales, organizadores y conferenciantes invitados se detallan más

adelante. También está prevista la presentación de posters que nos permita conocer de primera mano todo aquello que estamos investigando en nuestros laboratorios.

Como conferenciantes de Sesiones Plenarias están invitados Antonio García Bellido, Andrea Ballabio, Francisco Ayala y Eric Wieschaus.

WORKSHOPS

1. EVOLUCION MOLECULAR (Montserrat AGUADE PORRES)

Martin Kreitman
University of Chicago.
Does natural selection drive protein evolution?
Evidence from *Drosophila*.

Julio Rozas.
Universidad de Barcelona.
Fuerzas evolutivas que determinan el patrón de variación nucleotídica en regiones genómicas incluidas en inversiones cromosómicas

Vicente Martínez Cabrera.
Universidad de La Laguna
Estudio genético del poblamiento de Canarias.

Joaquín Dopazo.
Tecnología para Diagnóstico e Investigación. Madrid
Redes neuronales aplicadas a la filogenia molecular.

Montserrat Aguade
Universidad de Barcelona
Título a determinar

2. REGULACION DE LA EXPRESION GENICA EN PROCARIOTAS (María Eugenia ARMENGOD)

Margarita Salas
Centro de Biología Molecular

Víctor de Lorenzo
Centro Nacional de Biotecnología

Miguel Vicente
Centro de Investigaciones Biológicas

Eduardo Santero
Universidad de Sevilla

María Eugenia Armengod
Fundación Valenciana de Investigaciones Biomédicas

3. GENÉTICA DEL DESARROLLO VEGETAL (José Pío BELTRAN PORTER)

Virginia Stiefel
Centro de Investigación y Desarrollo. CSIC. Barcelona
Identificación de genes implicados en el desarrollo embrionario en maíz.

José Luis Micol
Universidad de Alicante
Una aproximación genética al estudio de la morfogénesis de la hoja en *A. thaliana*.

José Miguel Martínez Zapater
Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias. Madrid
Análisis genético del tiempo de floración en *A. thaliana*.

Jose-Pío Beltrán
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas. UPV CSIC. Valencia.
Análisis genético molecular del desarrollo floral en *Pisum sativum*.

Pilar Cubas
John Innes Centre. Norwich. U. K.
Análisis genético y molecular de la simetría floral.

4. EVOLUCION DE ELEMENTOS TRANSPONIBLES (Rosa DE FRUTOS)

Margaret Kidwell
University of Arizona, Tucson. USA
Evolución de elementos transponibles en eucariontes

Antonio Fontdevila
Universidad Autónoma de Barcelona
Inestabilidad genética y evolución

José Casadesus
Universidad de Sevilla
Evolución del elemento de inserción IS200

Georges Periquet
Universite F. Rabelais, Tours. Francia
Evolución del elemento mariner en himenopteros

José Casacuberta
Centre de Investigació i Desenvolupament, Barcelona Evolución del Tnt1 en vegetales

5. LA BASE GENÉTICA DE LOS CARACTERES CUANTITATIVOS (Carlos LOPEZ FANJUL)

Carlos López-Fanjul
Universidad Complutense de Madrid La distribución de efectos de mutaciones sobre caracteres cuantitativos.

Miguel Angel Toro
INA, Madrid. El modelo infinitesimal y otros modelos imaginarios.

Mauro Santos
Universidad Autónoma de Barcelona Selección natural y caracteres cuantitativos: trade-offs.

Aurora García-Dorado
Universidad Complutense de Madrid Selección natural y caracteres cuantitativos: selección estabilizadora real y aparente.

A. Caballero
Universidad de Vigo Selección artificial y caracteres cuantitativos: conflicto entre las respuestas a corto y largo plazo.

6. GENÉTICA DEL DESARROLLO EN DROSOPHILA (Juan MODOLELL)

Lucas Sánchez.
Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid. Control del gen Sex-lethal de *Drosophila* durante el desarrollo.

Jordi Casanova.
Centro de Investigación y Desarrollo. CSIC. Barcelona. Transducción de señal y formación de patrón en el desarrollo embrionario de *Drosophila*.

Ginés Morata.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC y UAM. Madrid. Genes responsables del patrón adulto de *Drosophila*.

Juan Modolell.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC y UAM. Madrid. Especificación posicional en *Drosophila*.

Fernando Jiménez.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC y UAM. Madrid. Control genético del desarrollo neural en *Drosophila*.

7. GENÉTICA DE PARASITOS Y SIMBIOTES (Andres MOYA SIMARRO)

Rolf Hoekstra
Agricultural University. Wageningen. Population dynamics and fitness effects of dsRNA viruses in *Aspergillus* populations.

Esteban Domingo
CBM-CSIC. Madrid. Dinámica poblacional, virulencia y persistencia en virus.

Amparo Latorre
Universidad de Valencia. Evolución de endosimbiontes y bacterias de ácidos.

Michael Tibayrenc
ORSTOM. Montpellier. Estructura de poblaciones y evolución clonal en microorganismos patógenos.

8. BASES MOLECULARES DE LAS PATOLOGIAS HUMANAS. (Carmen NAJERA y Felix PRIETO)

Máximo Pandolfo
Houston, USA. Istituto Nazionale Neurologico C. Besta. Milan, Italia Mutaciones dinámicas en el genoma humano

Carmen Ayuso
Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Estudio genético-molecular de la Retinitis pigmentosa en España

Rafael Oliva
Universidad Autónoma de Barcelona. Heterogeneidad genética en la enfermedad de Alzheimer

Francisco Martínez-Castellano
Hospital La Fe. Valencia. Estrategias de estudio en el retraso mental ligado al cromosoma X

Daniel Greenberg
Universidad de Barcelona. Análisis molecular de la enfermedad de Gaucher

9. BIODIVERSIDAD Y MEJORA GENÉTICA EN EL SIGLO XXI. (Fernando NUEZ)

José Esquinas Alcazar
F.A.O. Roma. La agrobiodiversidad: Relaciones internacionales y sistema mundial de la F.A.O. sobre recursos fitogenéticos.

José Ignacio Cubero
Universidad de Córdoba El papel de los recursos genéticos en la era de las Biotecnologías

Gerard Bolet
I.N.R.A. Toulouse. Francia. Conservación y utilización de recursos genéticos animales: Interés para la mejora genética.

Stefano Padulosi
I.P.G.R.I. Roma. Especies infrautilizadas: Estado actual, iniciativas y perspectivas para su mejor conservación y uso.

Rafael Ponz
Centro de Conservación de Recursos Fitogenéticos. Madrid Estado y perspectivas de los recursos genéticos en España.

10. GENÉTICA DE HONGOS (Arturo PÉREZ ESLAVA)

Enrique Cerda Olmedo
Universidad de Sevilla. Genética de Phycomyces.

José María Díaz Mínguez
Universidad de Salamanca. Mecanismos moleculares de especificidad en las micosis vegetales.

Juan Francisco Martín Martín
Universidad de León. Organización del cluster de genes de penicilina en *Penicillium chrysogenum*: Control de la expresión génica y factores transcripcionales.

Miguel Angel Peñalva Soto
Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid. Regulación de la expresión genica por pH en *Aspergillus nidulans*.

Daniel Ramón Vidal
TATA-CSIC, Valencia. Regulación de la biosíntesis de enzimas extracelulares en hongos filamentosos.

11. CITOGENÉTICA (María Jesús PUERTAS)

José Egozcue
Universidad Autónoma de Barcelona. Citogenética humana española en el 97

Eduardo Petitpierre Vall
Universidad de las Islas Baleares
Heterocromatina constitutiva y
ADN satélite en coleópteros

Manuel Ruiz Rejón
Universidad de Granada
Caracterización molecular de los
cromosomas b de plantas y del
centrómero de peces

Julio Sánchez Rufas
Universidad Autónoma de Madrid
Estructura del cromosoma meiótico

Juan Luis Santos Coloma
Universidad Complutense de Madrid
Complejo sinaptonémico y
segregación cromosómica

Además de los citados Workshops,
que pretenden ser el reflejo de lo
que se está investigando en España,
se celebrará, en colaboración con la
F.E.G.S., un Minisimposio sobre,

**ANIMAL MODELS AND
GENETIC DISEASE**
FEGS Mini-Simposio
Roser GONZALEZ

Andreas Gal
Universitat Hamburg
Genetic Heterogeneity of Retinitis
Pigmentosa: An overview

Deborah Farber
UCLASchool ofMedicine USA
The Use of Transgenic Mice in
Complex Genetic Diseases

Susana Balcells
University ofBarcelona Spain
Genetic Analysis of Complex Dis-
eases

Lydia Hendricks
University ofAntwerp Belgica
Genetics and Biology of
Alzheimer's disease

Oleg Vadimovich Evgrafov
*Research Center ofMedical
Genetics Moscow Russia*
Genetics of the Congenital
Adrenal Hyperplasia in
Russia

Montserrat Baiget
Hospital de Sant Pau, Barcelona
Spain. Spinal Muscular Atrophy:
Molecular Approaches

Gabor Vida
University of Budapest, Hungary.
Titulo por determinar

En breve todos los miembros de
la SEG recibiréis una primera cir-
cular con amplia información sobre
la organización del Congreso e ins-
trucciones para la participación en
el mismo. Esperamos que sea del
agrado de todos y vengáis muchos
a probar los estupendos arroces que
hacemos por aquí.

NOTICIAS DE LA RED

Las direcciones de Internet que
consideréis de importancia para
todos los genéticos, podeis enviar-
melas por correo electrónico (aji-
meC)ba.unex.es). Este boletín pue-
de ser un buen sitio para ir inclu-
yendo todas las direcciones y que
cada uno determine cuales conser-
var en su página Web personal.

•<http://dns.unife.it/geneweb/agi/fegs.html>

El Web de la FEGS. El servidor
está localizado en la Univ. de Fer-
rrara.

•<http://www.leeds.ac.uk/genetics/genoc/genoc.html>
The Genetical Society UK

• <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
Excelente!: Entrez, Medline, NIH
Data Bank, GeneBank, taxonomía,
caracteres mendelianos humanos, etc.

•<http://www.ifrn.bbsrc.ac.uk/gm/lab/docs/pro-tocols.html>
Cientos de protocolos de laborato-
rio en Genética Molecular

•http://www.library.know.nl/cgi-bin/biorep_search.pl

Para conocer los proyectos euro

peos sobre Biotecnología

•<http://dns.unife.it/geneweb/>
Acceso a bases de datos y progra-
mas en Genética hecho por la Uni-
versidad de Ferrara.

•<http://www.amazon.com>
Comprar cualquier libro por Inter-
net a precio americano

•[http://www.ornl.gov/TechResour-
ces/Human_Genome/genetics.html](http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/genetics.html)
obligatorio para "todos" los genéti-
cos

•<http://golgi.harvard.edu>
de todo! algo más concreto en las
dos direcciones siguientes

•[http://golgi.harvard.edu/journals.ht-
ml](http://golgi.harvard.edu/journals.html)
bases de datos, revistas on-line,
índices de revistas

•[http://goigi.harvard.edu/sequences.
html](http://goigi.harvard.edu/sequences.html) muy interesante

•[http://www.sederu.es/parques/parq-
uind.html](http://www.sederu.es/parques/parquind.html) parques nacionales

•[http://www.bio.umass.edu/mcbfac-
s/flowcat.html](http://www.bio.umass.edu/mcbfacs/flowcat.html)

teoría y programas (PC y Mac) para
la citometría de flujo

•[http://www.springer.de/journals/bi-
o/general.htm](http://www.springer.de/journals/bio/general.htm)
Springer Verlag. Incluye publica-
ciones y contenidos de todas las
revistas que edita: Anatomy &
Embryology, Archives of Envi-
ronmental, Contamination and
Toxicology, Archives of Microbi-
ology, Biological Cybernetics,
Bioprocess Engineering, Cell and
Tissue Research, Chromosoma,
Current Genetics, Current Microbi-
ology, Development Genes and
Evolution, European journal of
Biochemistry, Experimental Biol-
ogy Online, The journal of Marine
Biotechnology, journal of Molecu-
lar Evolution, Journal of Molecular
Medicine, Mammalian Genome,
Molecular and General Genetics,
Sexual Plant Reproduction, Theo-
retical and Applied Genetics, etc.

• <http://www.paginas-amarillas.es>
Eso, las páginas amarillas de Telefóni-
ca de todo el país. El formato de
búsquedas es muy bueno y puede ser
una herramienta excelente para buscar
casas comerciales, además de una
buena guía de hoteles y restaurantes
(atención a miembros de tribunales).

BLOC DE NOTAS

9th International Congress on Genes, Gene Families, and Isozymes

Se celebrará en San Antonio, Texas, del 14 al 19 de abril de 1997. El Congreso incluirá varios tipos de presentaciones. Se celebrarán 9 conferencias plenarias a las cuales acudirán distinguidos conferenciantes. Entre ellos se encuentra el presidente de la Academia Nacional de Ciencias (USA), 5 premios Nobel, un miembro adicional de la Academia Nacional de USA y dos afiliados extranjeros de la Academia Nacional. Entre los que han accedido a presentar conferencias se incluyen:

Dr. Bruce Alberts, Dr. Sidney Altman, Dr. Sydney Brenner, Dr. Michael Brown, Dr. Nina Fedoroff, Dr. Arthur Kornberg, Dr. Joshua Lederberg, Dr. Phillip Sharp, Dr. Diter von Wettstein

Para más información, ponerse en contacto con:

Dr. Isabel Arrieta Saez
Dpto. Biología Animal y Genética
Facultad de Ciencias
Universidad del País Vasco.
Apartado 644-48080 BILBAO
Tfno: 94-464 77 00 FAX: 94-464 85 00
e-mail: ggparisai@lg.ehu.es

o directamente con la organización del congreso:

Southwest Foundation for Biomedical research
P.O. Box 28147, San Antonio, TX
78228-0147
Congress Liaison: Daphne Wright
Tel: 210 674-1410 FAX: 210 670-3337
E-mail: isozyme@darwin.sfbr.org

PHYSICAL MAPPING OF PLANT CHROMOSOMES - meeting

In 1997 FECS will sponsor, or jointly sponsor, a number of mini-symposia. The first, on PHYSICAL MAPPING OF PLANT CHROMOSOMES, will be held in Aberystwyth January 9-11, 1997, within the venue of the 7th Annual Conference of the Aberystwyth Cell Genetics Group (CGG). The CGG is an informal group of molecular cytogenetics from the University of Wales Aberystwyth (UWA) Institute of Biological Sciences and the nearby Institute of Grassland and Environmental Science (IGER) which includes a large Cell Biology Group. This meeting will be

sponsored by the CGG, the FECS and BBSRC - Biotechnology and Biological Sciences Research Council (UK). Member societies may wish to note the sponsorship given by the BBSRC, and maybe encouraged to approach their own Research Councils in this way. Further details will be available from:

Dr. Ian King (IGER) fax (0)1970
828357. email:
ian.king@bbsrc.ac.uk
Prof Neil Jones (UWA) fax (0)1970
622307 email: mj@aber.ac.uk

Estrategias en el diagnóstico molecular de las enfermedades con una base genética

Curso de Especialización de la Universidad de Lleida

El curso tendrá una duración de 20 horas (2 créditos), distribuidas en sesiones de mañana y tarde durante los días 19, 20 y 21 de Febrero de 1997. Las sesiones teóricas se complementarán con estudios prácticos de determinados casos seleccionados. El curso se impartirá en la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida, Av. Rovira Roure, 44.

La asistencia a un mínimo del 80% de las horas lectivas del curso será requisito indispensable para la obtención del diploma acreditativo, expedido por la Universidad de Lleida.

Programa

Introducción

Enfermedades hereditarias y enfermedades genéticas: Base molecular de las alteraciones del ADN

Alteraciones del Complemento Cromosómico

Síndromes cromosómicos y alteraciones estructurales. Estrategias de diagnóstico. Estudio práctico: Determinación del origen de la alteración mediante marcadores polimórficos

Alteraciones en Genes Aislados

Técnicas y metodologías de detección directa. El modelo de la fibrosis quística. El modelo de las enfermedades neurológicas. La poliquistosis renal del adulto. Detección mediante ligamiento genético. Concepto de ligamiento genético. Aplicación al diagnóstico. Estudio práctico: Introducción al paquete informático LINKAGE

Identidad Genética

Genotipado y fingerprint del ADN.
Aplicaciones en medicina forense

Fondo Genético y Enfermedad

Predisposición genética

Perspectivas de Futuro

Implicaciones clínicas de la secuenciación del genoma humano. Modelos animales y terapia génica

Profesorado

Coordinación: Dr. Joan Fibla (Universidad de Lleida)

Profesorado: Dra. Montserrat Baiget (Hosp. de la Sta. Creu i St. Pau de Barcelona), Dr. Javier Benítez (Fundación Jiménez Díaz), Dra. Roser González Duarte (Universidad de Barcelona), Dra. Marian Martínez y Díaz de Pancorbo (Universidad del País Vasco), Dr. Rafael Oliva (Universidad de Barcelona), Dr. Francesc Palau (Hospital La Fe de Valencia), Dr. José L. San Millán (Hospital Ramón y Cajal de Madrid), Dr. Agustí Serés (Hospital Clínico de Barcelona).

Preinscripción

Hasta el día 20 de diciembre estará abierto un periodo de preinscripción para aquellos alumnos interesados en matricularse. Se admitirá un máximo de 25 alumnos por riguroso orden de preinscripción. A los alumnos interesados se les facilitará información sobre el alojamiento, manutención y solicitud de becas. El importe de la matrícula será de 20.000 ptas. Para una mayor información sobre el curso consultar las páginas WEB de la Sociedad Española de Genética (<http://seg.bioinf.uv.es>) y de la Universitat de Lleida (<http://www.udl.es>). Para formalizar la preinscripción enviar datos personales y un breve curriculum (5-10 líneas) a:

Joan Fibla.
Dep. Ciències Mèdiques
Bàsiques. Fac. de Medicina. Universitat de Lleida.
Rovira Roure, 44
25006 Lleida.
Fax: 973 702426 e-mail:
joan.fibla@cmb.udl.es

Entidades colaboradoras:

Sociedad Española de Genética.
Asociación Española de Genética Humana. Institut d'Estudis Il·lencs. Societat Catalana de Biologia (Secció Lleida). Boehringer Mannheim. Afora S.A.