



International Center  
for Scientific Debate  
BARCELONA



## Sinopsi

# GTEX: EL PROJECTE DESPRÉS DEL GENOMA

20 i 21 d'abril de 2017

CO-ORGANIZED BY:



COLLABORATOR:



SPONSORS:



---

# GTEX: EL PROJECTE DESPRÉS DEL GENOMA

---

El [Projecte Genoma Humà](#), completat l'any 2003, va iniciar una revolució truncada. Va permetre obtenir per primera vegada la seqüència completa del nostre ADN, i va iniciar un abaratiment de les tècniques que van fer possible la lectura a gran escala. Venia amb la promesa de permetre'ns entendre la nostra biologia i els seus desviaments en forma de malalties, però **només va destapar la primera capa de fosc**. Va deixar veure que, sota ella, s'amagaven unes quantes més.

Quan es buscaven associacions entre ADN i malalties, la major part d'elles no es trobaven en el 2-3% que suposen els gens, sinó fora d'ells. Estaven en l'anomenat genoma fosc, durant anys considerat sense funció. El posterior [projecte ENCODE](#) va establir, però, que [fins al 80% de tot el genoma tenia alguna activitat](#). En la seva majoria, l'ADN fosc actua regulant l'activitat (la lectura) dels gens. Segons com ho fa en cada lloc permet que pugui haver cèl·lules diferents (de cor, de ronyó, del cervell) tot i tenir totes elles un ADN similar.

El [projecte GTEX](#) (per *genotype-tissue expression*) va un pas més enllà. **El seu propòsit és establir la relació entre la genètica i la seva diferent expressió** (la seva diferent lectura) en forma d'ARN i proteïnes en cadascun dels teixits. Aquesta relació és la que hauria d'explicar les fosques associacions que es trobaven en els estudis. I ajudaria a entendre les bases del funcionament del genoma i de cada malaltia. Per això s'estan analitzant més de 20.000 teixits de gairebé mil donants, i les dades s'estan compartint de forma oberta.

Membres del projecte, tots ells experts internacionals, es van reunir per primera vegada a Europa per posar en comú els avanços més recents. Ho van fer el 20 i 21 d'abril de 2017 al debat ['The Genotype Tissue Expression \(GTEX\) Project Community Meeting. Enhancing the Usage of Human Genomics for the benefit of all'](#) organitzat pel [Centre for Genomic Regulation](#) (CRG) i co-organitzat per [B-Debate](#), una iniciativa de [Biocat](#) i de l'[Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic.

## CONCLUSIONS

---

- El projecte GTEx ha acumulat ja dades de més de 20.000 mostres procedents de 960 donants. El seu **estudi permetrà anar més enllà del que va suposar el Projecte Genoma**.
- La majoria de les associacions entre genètica i malaltia que es trobaven en els grans estudis no estaven en els gens, de manera que resultaven fosques. GTEx analitza aquestes associacions juntament amb l'expressió de l'ADN en cada teixit, **tractant d'aportar llum als mecanismes**.
- Algunes de les anàlisis estan permetent avançar en el camp de la **diabetis**, les **malalties cardiovasculars**, el **càncer** i l'**autisme**. Fins i tot en la **farmacogenòmica**, la prescripció de medicaments segons el perfil genètic.
- La informació resultant està servint per **estudiar l'arquitectura i el funcionament de l'ADN**, incloent la forma en què unes regions es comuniquen amb altres en cada teixit.

## 1. UN PROJECTE-REPOSITORI DE LA COMPLEXITAT

---

El **projecte GTEx** va néixer l'any 2010. En el seu **article de presentació**, el consorci que el duria a terme el va introduir així: "**Els estudis d'associació genètica han identificat milers de llocs en el genoma relacionats amb malalties comunes, però per la majoria d'aquestes, els mecanismes que estan sota aquesta susceptibilitat romanen desconeguts**. La majoria de les associacions no es relacionen amb canvis en la codificació de proteïnes, el que suggereix que són variacions en les regions reguladores les que molt possiblement contribueixen al desenvolupament de moltes malalties. L'examen acurat de l'expressió dels gens i la seva relació amb la variació genètica s'ha establert com el següent pas crític a l'hora d'establir les bases genètiques de les malalties comunes".

Aquesta relació s'estableix mitjançant els anomenats eQTLs, el complex vocable sota el qual s'amaga la relació entre una seqüència de lletres de l'ADN i la major o menor probabilitat que el gen al qual afecta s'expressi, primer en forma d'ARN i seguidament de proteïna. **Seria una mena de relació entre el llibre i la lectura**: algunes variants (diferents lletres) l'afavoreixen i altres l'entorpeixen, com si unes engrandissin unes quantes lletres i altres les traduïssin a un idioma estrany. Però les variants poden actuar de forma diferent en cada teixit, depenent de les seves cèl·lules i el seu entorn, de manera

que no n'hi ha prou amb seqüenciar el genoma, treure una mostra de sang i quantificar allà l'ARN o les proteïnes. L'ADN és comú, però l'expressió cal estudiar-la òrgan a òrgan, teixit a teixit. **La relació cal establir-la com si es tractés d'una peça d'orfebreria.** Només així la informació dels primers estudis d'associació pot arribar a comprendre.

L'any 2015 es van publicar els primers resultats que el projecte havia anat obtenint. D'aquelles s'havien analitzat uns 1.500 teixits procedents de 175 donants, als quals se'ls havien pres mostres poques hores després de morir. Entre aquestes dades ja hi havia alguns curiosos. Per exemple, **la variació en l'expressió dels gens era molt més gran entre els òrgans d'una mateixa persona que la que hi ha entre diferents individus, com deia Roderic Guigó,** cap de bioinformàtica i genòmica del Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona, i un dels líders del B-Debate. A més, la majoria de les variacions entre aquests venen donats pel sexe, l'ètnia o l'envelliment. **Es van trobar diferències relacionades amb ser home o dona en més de 750 gens,** la majoria en el teixit mamari. I fins a 2.000 gens (un 10% del total) modificaven els seus nivells d'activitat amb l'edat.

Ara el projecte es troba molt més avançat. Com va exposar Kristin Ardlie, investigadora principal del projecte al Broad Institute de Massachusetts, s'ha efectuat "un atlas de l'expressió gènica i els eQTLs de **960 donants**". La mostra inclou "53 teixits, amb mostres de fins a 11 regions cerebrals diferents". **S'han recollit més de 20.000 mostres,** i els resultats de les anàlisis es troben disponibles en un repositori de forma oberta, a disposició de qualsevol investigador que els vulgui utilitzar.

L'ampliació de les mostres i les dades ha permès comprovar, per exemple, que pràcticament tots els teixits tenen diferències d'expressió entre homes i dones. Com va mostrar Shmuel Pietrokovski, investigador al Weizmann Institute of Science d'Israel, la majoria de les diferències se segueixen trobat en el teixit mamari, però també en el múscul i en el teixit adipós (en el greix). **Fins i tot en el còrtex cingulat anterior, una regió cerebral que participa en nombroses funcions cognitives.**

A part de les diferències sexuals, la gran quantitat de dades s'està començant a analitzar per obtenir informació sobre el risc i el mecanisme de diferents malalties, així com sobre el funcionament íntim del genoma, amb la seva més que complexa arquitectura i missatgeria cel·lular.

## 2. UN APARADOR CONTRA LA MALALTIA

---

"D'acord a les dades de l'Organització Mundial de la Salut, el nombre de persones amb diabetis s'ha multiplicat per quatre des de 1980. Ja afecta més de 400 milions de persones", va afirmar Ana Viñuela, investigadora a la Universitat de Ginebra. Els intents per explicar la seva predisposició genètica són un exemple clar de la foscor d'aquestes relacions. **Fins al 90% de les variants genètiques relacionades amb la diabetis estan en zones del "ADN fosc", fora dels tradicionals gens.** Per esbrinar el paper que juguen, projectes com GTE<sub>x</sub>, que combinen moltes capes d'informació, poden ser molt útils. Però en malalties com la diabetis, tan complexes i amb tants mecanismes entrant en joc: què teixit caldria analitzar? El greix, el múscul, el pàncrees? I si s'analitza el pàncrees, com obtenir i estudiar la mínima part d'aquest òrgan que s'encarrega de produir la insulina?

Algunes de les conclusions dels seus estudis són, per exemple, que certes regions del pàncrees són les més relacionades amb els senyals que els estudis genètics donaven, però no les úniques. I que el teixit adipós sota la pell és un mirall bastant fiable d'aquestes regions. Que podria fer-ser servir per obtenir informació de forma molt més senzilla.

**"Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort al món, i suposen el 10% de la despesa en el sistema de salut a Catalunya"**, va assegurar Joao Curat, bioinformàtic al CRG de Barcelona. El seu equip treballa a partir de dades de GTE<sub>x</sub>, tractant d'identificar una signatura de marcadors d'ARN en sang que permetin diagnosticar la malaltia cardiovascular de forma senzilla, poc invasiva i, sobretot, precoç. Això permetria avançar el tractament, fent-lo més econòmic i eficaç.

Per això han dividit el seu projecte en tres fases. A la primera s'han identificat 100 marcadors potencials de la malaltia. A la segona, en la què es troben ara, i en col·laboració amb diversos hospitals de Barcelona, estan tractant de reduir i simplificar la signatura a partir de sang procedent de pacients i controls (individus sans). En la fase final provaran seu valor real.

Altres utilitats del projecte són a la **farmacogenòmica**, la disciplina que tracta d'individualitzar les dosis dels medicaments en funció de la genètica particular. Assaf Gottlieb, professor a la Universitat de Texas, treballa en una signatura que permeti predir la dosi necessària de warfarina, un anticoagulant molt usat. Així podrien evitar donar quantitats excessives, amb el risc de sagnat, o massa baixes, amb el risc de ser ineficaços. Ja hi ha signatures genètiques, però no són massa fidedignes. Afegir les dades d'expressió

procedents del projecte GTEx està permetent "millorar la predicció de les dosis necessàries".

D'altra banda, **"els efectes de les variants genètiques poden ser diferents en cada persona"**, va assegurar Stephanie Castel, investigador al New York Genome Center. Això és així perquè depenen del seu context genètic (altres variables que les afecten) i ambiental. Les seves anàlisis utilitzant dades d'expressió de GTEx tracten de discernir per què unes mateixes variants poden donar lloc a quadres **d'autisme** en unes persones i no en unes altres. Fins i tot s'estan investigant, combinant informació de GTEx amb altres bases de dades, si determinades modificacions amb què naixem poden afavorir el desenvolupament d'un **càncer**, aplanant el seu camí una vegada que les mutacions iniciadores fan acte d'aparició.

### 3. COMPENDRE L'ARQUITECTURA MOLECULAR

---

El missatge final de l'ADN, la informació que conté, és el d'un "pla" per fabricar proteïnes, els maons i els obrers de les cèl·lules. Cecilia Lindskog és investigadora a la Universitat de Uppsala, a Suècia, i és membre del projecte [Human Protein Atlas](#), una iniciativa paral·lela però relacionada amb GTEx que pretén establir un mapa, fins i tot temporal, de les proteïnes presents en cadascun dels nostres teixits. Algunes de les seves conclusions són que, a més que "la meitat dels gens s'expressen en forma de proteïnes en tots els teixits del cos, hi ha molt poques proteïnes exclusives d'un únic teixit". I el que pot ser més important: **"moltes proteïnes que poden ser dianes de fàrmacs es troben presents en tots ells"**.

En el camí cap a les proteïnes, el projecte GTEx pot ajudar a desentranyar part del complex món de la regulació de l'ADN. Per exemple, part del genoma fosc està format per **"interruptors"**, regions que activen o reprimeixen la lectura dels gens. **Un cúmul d'estudis van estimar que hi ha fins a 400.000 repartits per tot el genoma**, però com va afirmar Simon Fishilevich, estudiant al Weizmann Institute of Science d'Israel, "aquests treballs han donat lloc a diverses contradiccions i redundàncies". El seu equip està tractant d'afinar aquests resultats combinant dades de diferents dipòsits. I de [lligar els interruptors](#) amb els gens sobre els quals actuen, ja que la seva funció en molts casos encara no es coneix. Alteracions en alguns d'ells, per exemple, estan darrere de malalties genètiques com un tipus de polidactília (l'aparició de dits "extra") o de casos de diarrees congènites i intractables.

"Els elements reguladors (els interruptors) es distribueixen segons una arquitectura modular, com agrupats però separats entre si", va concloure Emmanouil Dermitzakis,

professor a la Universitat de Ginebra i un dels líders del projecte GTEx. **El curiós és que es relacionen amb gens diana que poden estar a prop d'ells, lluny, o fins i tot en cromosomes diferents, "com si es parlessin".**

Però com i quant es parlen? En què teixits ho fan? Què passa quan hi ha variants, quan canvia la conversa? Per això va néixer GTEx. Encara que, com va afirmar Ayellet Segré, investigadora de l'Broad Institute a Cambridge, de moment només coneguem la part visible de l'iceberg.