



Lección inaugural || Ikasturte hasierako hitzaldia

2018/09/10

"Stitching together our genetic patchworks"

2018-2019 ikasturteari hasiera emateko ekitaldia

Acto solemne de apertura de curso 2018-2019

Ana Zubiaga

Urte luzez pentsatu izan da gizakiak, animalia eta landare gehienak bezala, genetikoki uniformeak zirela. Zelula mutazio arraroak ezagutzen ziren minbizian edo beste gaixotasun batzuetan, baina, oro har, salbuespentzat hartzen ziren. Orain dela gutxi arte, teknologiak gure gaitasuna mugatu izan du genoma pertsonalak aztertzeke eta gizabanakoaren barne dibertsitatea neurtzeko. Sakabanatutako zenbait behaketek, bereziki larruazaleko gaixotasunei lotutakoek, organismoan bariabilitate handia ezkutatu daitekeela iradoki izan dute.

Garapen enbrionarioan espero daiteke mutazio somatikoak nahiko maiz gertatzea, zigoto zelulabakar batetik organismo bat sortzeko eman beharreko zelula zatiketen kopuru handia dela eta. Garapen horretan sortutako mutazio batek bere ondorengo zelula guztietan iraungo luke, eta horrek mosaizismo genetikoa eragingo luke. Oraindik ez dago argi, ordea, obulu ernaldu bakar batetik sortu eta genetikoki desberdinak diren bi populazio edo gehiagoren presentzia gisa definitzen den mosaizismo horren proportzio erreala zein den eta zer ondorio dituen.

DNA sekuentziatzeko errendimendu handiko teknologien garapen berriak leiho bat ireki du gizabanako baten barruan dagoen dibertsitate genomikoa ulertzeko. Zelula indibidualen edo zelula lagin txikien genomak aztertu dituzten azken



ikerketek agerian utzi dute mosaizismo somatiko oso orokortuta dagoela gizakiengan. Esan dezakegu, beraz, ez dela egia gure genoma pertsonal propioa dugunik; izan ere, **genoma asko** ditugu!

Aurkikuntza berrien harira, dibertsitate somatikoak gaixotzeko arriskuan zer eragina duen ulertzen has gaitezke. Minbizia adibide paradigmatico bat da, non genetikoki aldatutako zelulen frakzio batek eragin sakona izan dezakeen gizabanakoaren osasunean. Ezagutzen hasi dira, halaber, mosaiko genetikoaren eraginpean egon daitezkeen beste nahasmendu batzuk, neuroendekapenezko gaixotasunak barne.

Bariazio genomikoa hautemateko metodo gero eta sentikorrak garatu ahala, espero dugu, etorkizun ez oso urrun batean, hobeto ulertzea bai mosaizismo genetiko indibidualaren maila, bai haren eragina gizakion osasunean eta gaixotasunean.

Durante muchos años se ha considerado que los seres humanos, al igual que la mayoría de los animales y plantas, eran genéticamente uniformes. Se conocían mutaciones celulares raras en cáncer u otras enfermedades, pero generalmente se consideraban excepciones. Hasta hace poco, la tecnología limitaba nuestra capacidad de examinar los genomas personales y medir la diversidad intraindividual. Algunas observaciones dispersas, particularmente de enfermedades de la piel, sugerían que podría haber mucha variabilidad oculta en el organismo.

Durante el desarrollo embrionario, debido a la gran cantidad de divisiones celulares que deben ocurrir para dar lugar a un organismo completo a partir de un cigoto unicelular, es esperable que se produzcan con frecuencia mutaciones somáticas. Una mutación surgida durante el desarrollo se perpetuaría en todas sus células descendientes, causando así mosaicismo genético. Pero la proporción real de mosaicismo, definido como la presencia de dos o más poblaciones genéticamente diferentes surgidas a partir de un único óvulo fertilizado, y las consecuencias de este mosaicismo no están aún claras.



El reciente desarrollo de tecnologías de secuenciación de DNA de alto rendimiento ha abierto una nueva ventana para comprender la diversidad genómica real dentro de un individuo. Varios estudios recientes que han analizado los genomas de células individuales o de pequeñas muestras de células, han puesto en evidencia que el mosaicismo somático está muy generalizado en humanos. Podemos decir, por tanto, que no es cierto que tengamos nuestro propio genoma personal, ¡realmente lo que tenemos es una **multitud de genomas**!

A raíz de los recientes descubrimientos, podemos empezar a comprender cómo la diversidad somática afecta al riesgo de enfermedad. El cáncer es el ejemplo paradigmático de cómo una fracción de células genéticamente alteradas pueden tener un profundo impacto en la salud de un individuo. Igualmente, comienza a reconocerse que otros trastornos pueden estar influidos por el mosaicismo genético, incluidas las enfermedades neurodegenerativas.

Es de esperar que con el desarrollo de métodos cada vez más sensibles para detectar la variación genómica, podamos obtener en un futuro no muy lejano una mejor comprensión del grado de mosaicismo genético individual, y de su impacto en la salud y la enfermedad humanas.

For many years, humans, as well as most animals and plants, were typically thought of as genetically uniform. Rare cellular mutations in cancer or other diseases were known, but generally considered to be exceptions. Until recently, technology limited our ability to look into individuals and measure genomic diversity. Scattered observations, particularly of skin diseases, suggested that there may be much hidden variability within bodies.

It was well accepted that somatic mutations must happen often during development because of the large number of cell divisions to expand from a single-cell zygote to a full organism. A mutation in development would carry forward to all descendant cells, causing genetic mosaicism. But the actual amount of mosaicism, defined as the



presence of two or more genetically different populations of cells derived from a single fertilized egg, and the consequences of this mosaicism remained unclear.

The recent development of high-throughput DNA sequencing technologies has opened a new window onto understanding the actual genomic diversity within an individual. Several recent studies that analyze the genomes of single cells or small samples of cells have demonstrated widespread somatic mosaicism in humans. Thus, it is not true that we have our own personal genome, we have multiple genomes!

We are now poised to understand how somatic diversity affects the risk of disease. Cancer is the paradigmatic example of how genetically altered cells can have a profound impact on human health. Other disorders are starting to be recognized as influenced by genetic mosaicism, including neurodegenerative disease.

With the development of ever more sensitive methods for detecting genomic variation, we hope to gain a better understanding of the frequency and impact of mosaicism in human health and disease.