

CORTAR, COPIAR Y PEGAR... GENES

UNA CÉLULA DIRIGIDA POR UN GENOMA ARTIFICIAL SUPONE UN GRAN SALTO TECNOLÓGICO EN EL CAMPO DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA, PERO NO ES UN SALTO CONCEPTUAL. HACE AÑOS QUE DISEÑAMOS NUEVAS FORMAS DE VIDA

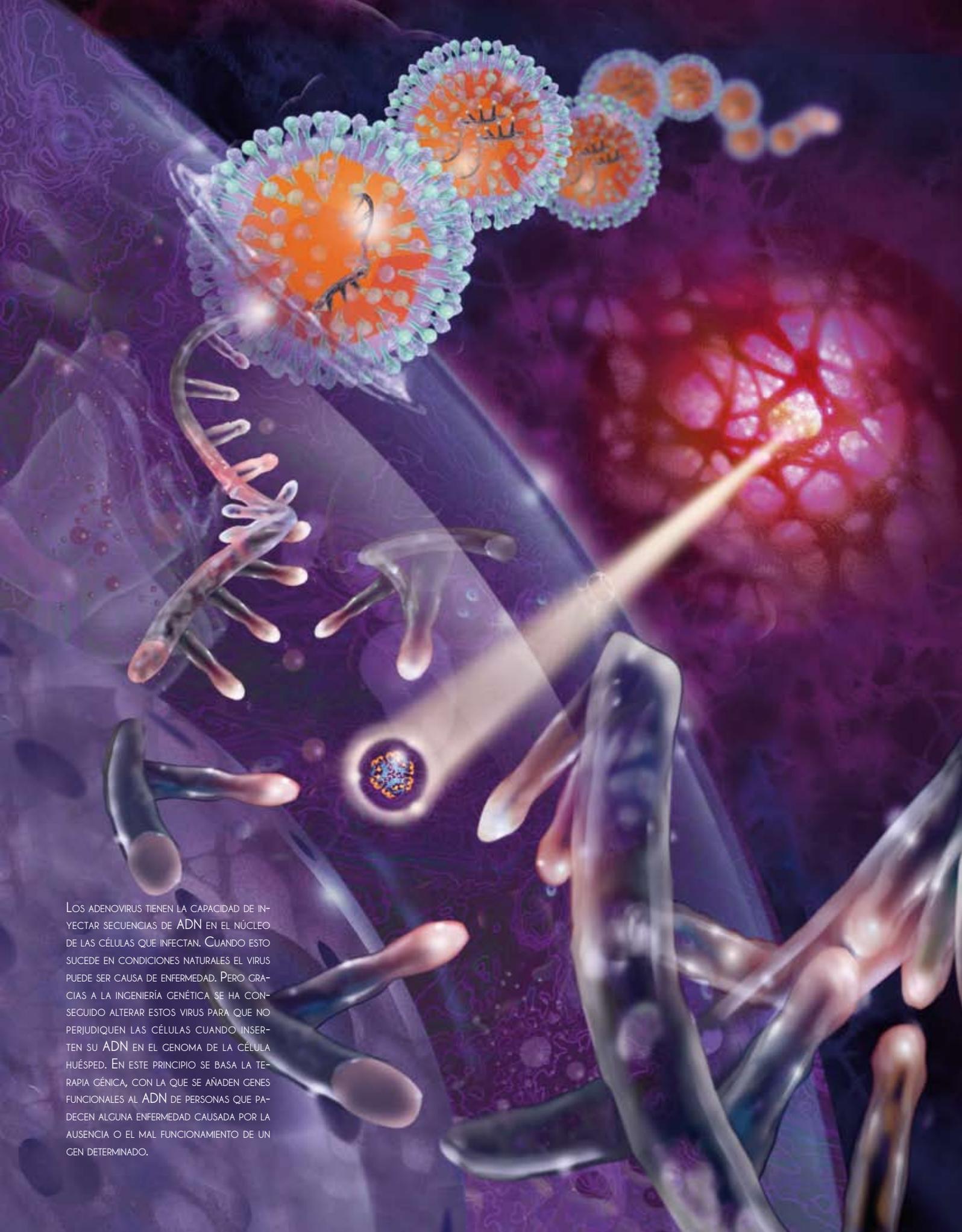
POR OCTAVI PLANELLS

El pasado 21 de mayo la vida artificial invadía las portadas de la prensa. El biólogo y empresario Craig Venter y el premio Nobel Hamilton Smith saltaban a la palestra por crear por primera vez en el laboratorio —e intentar patentar— una nueva forma de vida: la bacteria *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0. Lo que el propio Craig Venter Institute vendió a los medios como “la primera célula bacteriana sintética capaz de autorreplicarse”. Representa

un avance tecnológico muy importante, pero el modo cómo se difundió la noticia empujó a la comunidad científica a poner los puntos sobre las íes: pese a que la gesta vale el reconocimiento de la sociedad, no hace falta colgarse la medalla de haber creado vida sintética, al menos al 100%. El genoma es sintético, de acuerdo, pero no el resto de la célula que lo aloja.

Sus autores usaron una bacteria muy sencilla que posee un número reducido de genes, el *M. mycoides*. Fabricaron los nucleótidos

—que son las unidades que componen la molécula de ADN de la bacteria—, y los ensamblaron ordenadamente en el laboratorio. Finalmente insertaron este ADN en un ejemplar de *M. capricolum* al que previamente habían despojado de su ADN original. La gracia de todo esto es que consiguieron que el genoma sintético tomara las riendas de la célula de *M. capricolum* y que ésta desempeñara las funciones básicas de todo ser vivo: nutrirse, relacionarse con su entorno y, en apenas unos minutos, empezar a



LOS ADENOVIRUS TIENEN LA CAPACIDAD DE INYECTAR SECUENCIAS DE ADN EN EL NÚCLEO DE LAS CÉLULAS QUE INFECTAN. CUANDO ESTO SUCEDE EN CONDICIONES NATURALES EL VIRUS PUEDE SER CAUSA DE ENFERMEDAD. PERO GRACIAS A LA INGENIERÍA GENÉTICA SE HA CONSEGUIDO ALTERAR ESTOS VIRUS PARA QUE NO PERJUDICAN LAS CÉLULAS CUANDO INSERTEN SU ADN EN EL GENOMA DE LA CÉLULA HUÉSPED. EN ESTE PRINCIPIO SE BASA LA TERAPIA GÉNICA, CON LA QUE SE AÑADEN GENES FUNCIONALES AL ADN DE PERSONAS QUE PADECEN ALGUNA ENFERMEDAD CAUSADA POR LA AUSENCIA O EL MAL FUNCIONAMIENTO DE UN GEN DETERMINADO.

reproducirse. Los descendientes de ese organismo fueron *M. mycoides*, hecho vaticinado por Hamilton Smith un par de años atrás: “si se sintetiza un genoma, se crea una célula sintética, porque ese genoma determinará lo que será la célula una vez colocado en ella”. Para distinguirlo del *M. mycoides* original, sus autores añadieron el código *JCVI-syn1.0* al nombre de la especie.

El avance de Venter y su equipo supone un salto cuantitativo en el desarrollo técnico y metodológico de la denominada biología sintética, una disciplina que mediante el uso de la ingeniería genética y de las poderosas herramientas informáticas actuales pretende integrar el vasto alud de información generado durante las últimas décadas para crear en el laboratorio sistemas biológicos y formas de vida, que no se encuentran en la naturaleza o que estén dotados con funciones que no les son propias. El organismo que creó Venter muestra que es posible ensamblar un genoma entero en condiciones de laboratorio y ponerlo en marcha dentro de una célula, pero no representa un punto de inflexión conceptual, puesto que ya hace años que los humanos meten mano a los genes.

HACE AÑOS QUE DISEÑAMOS NUEVAS FORMAS DE VIDA MEDIANTE MODIFICACIÓN GENÉTICA

ORGANISMOS A LA CARTA

Los organismos modificados genéticamente —comúnmente llamados transgénicos— son seres a los que se les ha quitado genes o añadido secuencias propias de otro organismo

para alterar alguna de sus funciones y hacerlos beneficiosos para la humanidad: bacterias que fabrican fármacos, que degradan petróleo, que generan biocombustibles; plantas resistentes a plagas, a sequías; animales más grandes, que den más leche... Uno de los primeros logros de este campo fue el de la insulina para personas con diabetes, compuesto que se había extraído del cerdo hasta 1982. Fue entonces cuando los científicos lograron insertar el manual de instrucciones para fabricar esa hormona —es decir, el gen— en el genoma de la bacteria *Escherichia coli*. Sólo con mantener unas condiciones ambientales idóneas y proporcionar los nutrientes necesarios, la bacteria se

UNA HISTORIA QUE EMPEZÓ HACE MUCHO TIEMPO...

• • •

Jugar con los genes de los seres vivos es algo que la humanidad practica desde los albores de la agricultura y la ganadería, en el neolítico, hace unos 10.000 años. Nuestros antepasados empezaron a seleccionar las mejores variedades, cultivarlas y cruzarlas, desplazando a otras quizá no tan espléndidas, a la búsqueda de trigo con mayores granos, vacas más lecheras, etc. La naturaleza selecciona a los individuos mejor adaptados a su entorno, pero los humanos seleccionamos a aquellos de caracteres (¡y genes!) más beneficiosos para nuestra supervivencia. Sin saberlo, la humanidad neolítica encarrilaba la evolución de algunas especies hacia fines productivos.

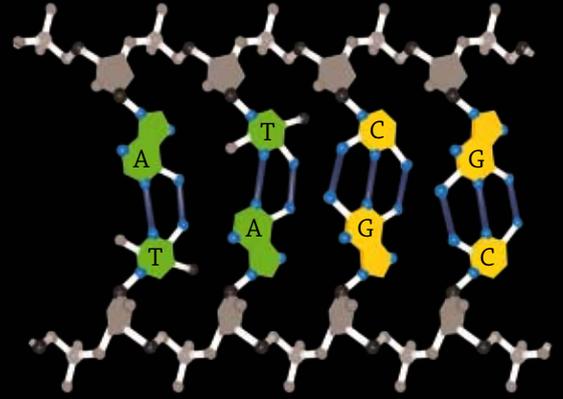
Se especula que incluso mucho antes, cuando el planeta estaba poblado por las primeras bacterias, los mismos organismos intercambiaban genes entre sí. En ese mundo ancestral no existían especies sino individuos que compartían un *pool* genético. Hasta que, en algún punto, algunos individuos bloquearon esa transferencia genética y guardaron celosamente sus genes para ellos mismos y para su descendencia. La exclusividad genética fue lo que daría lugar a las especies.



LA CAJA DE HERRAMIENTAS GENÉTICAS

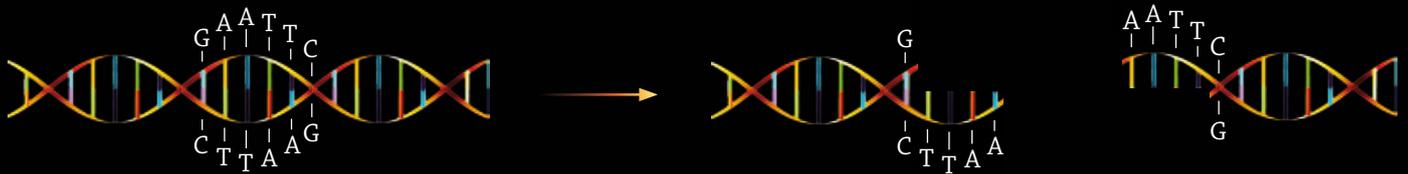
NUCLEÓTIDOS

Son las unidades que componen una cadena de ADN. Cada nucleótido contiene un elemento que se denomina base nitrogenada. Hay cuatro bases distintas: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Dos hebras de ADN se unen por sus bases complementarias: A se aparea con T, y C con G.



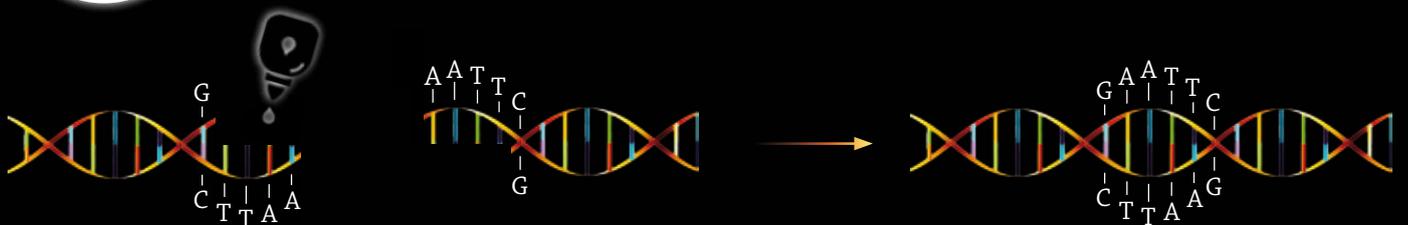
ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Reconocen secuencias cortas por las que cortan la molécula de ADN.



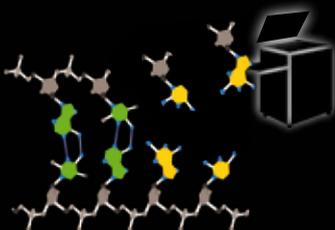
LIGASAS

Moléculas capaces de unir dos hebras de ADN por cortas secuencias complementarias.



ADN POLIMERASA

Fabrica una cadena de ADN añadiendo nucleótidos complementarios a una hebra preexistente.



VECTOR GÉNICO

Elemento que permite transportar secuencias de ADN de una célula a otra y que facilita la manipulación genética.



...YA TE DIJE QUE NO ESTAMOS
CONSTRUYENDO OTRO MONSTRUO,
LA MANIPULACIÓN DE LA VIDA Y LA MUERTE
ESTÁ EN LA GENÉTICA, MUJER, EN LA GENÉTICA.



reproduciría y fabricaría insulina de un modo ilimitado, con un coste mucho menor y sin los problemas derivados de las diferencias entre la molécula humana y la del cerdo. Hoy se pueden citar multitud de casos como éste, en los que microorganismos y células en cultivo constituyen verdaderas fábricas; trabajan para nosotros, y además, sin rechistar.

Ello ha sido posible tras algunos descubrimientos clave de la segunda mitad del último siglo. Mientras James Watson y Francis Crick describían en Cambridge la estructura de la doble hélice de ADN, Severo Ochoa y su discípulo, Arthur Kronberg, explicaban en la Universidad de Nueva York cómo la célula sintetiza y duplica los ácidos nucleicos. Luego, en los años setenta, el mismo Hamilton Smith y otros investigadores de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore (EE. UU.) daban con unas proteínas, las enzimas de restricción, capaces de cortar el ADN por sitios muy concretos. Todos estos hallazgos les valieron a los científicos el Nobel de Medicina y Fisiología. La guinda la pondría más adelante Kary Mullis, Nobel de Química en 1983 por rematar este corta-copia- pega genético con una técnica que permitía sacar gran cantidad de copias de ADN, la denominada reacción en cadena de la enzima polimerasa (siglas PCR en inglés) que aceleró el desarrollo de la ingeniería genética y abarataría sus costes.

EL RETO AHORA ES INTEGRAR EL GRAN ALUD DE INFORMACIÓN QUE HEMOS LOGRADO REUNIR

VIRUS Y BACTERIAS PARA CURAR

Todas estas técnicas han permitido además descubrir el genoma completo de cientos de seres vivos. Aunque la mayoría son bacterias, la cifra incluye las secuencias de un buen número de organismos de todos los reinos. También incluye a nuestra especie gracias al proyecto Genoma Humano, que vio la luz en el 2003, tras casi una década de esfuerzo conjunto internacional. Por cierto,

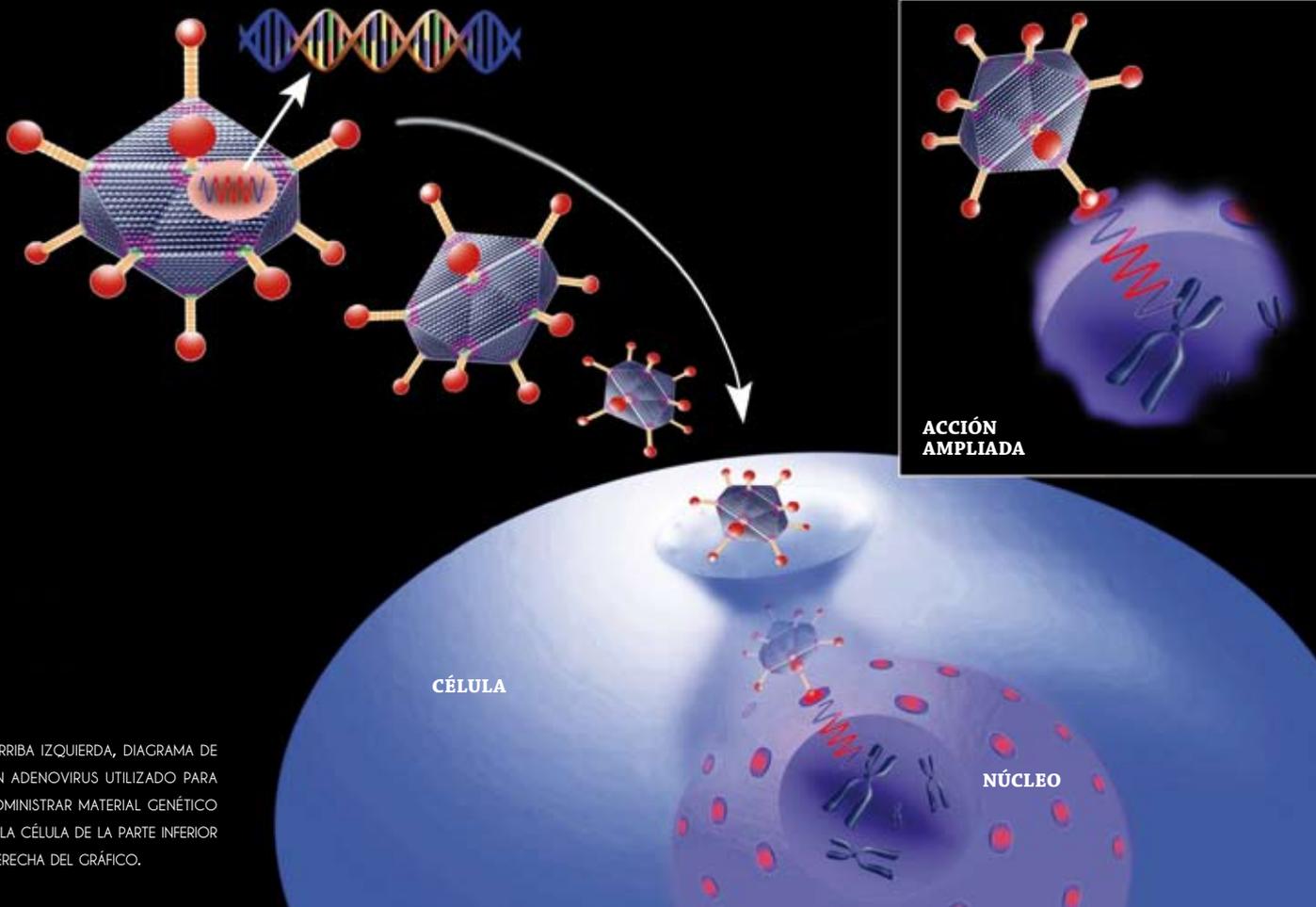
Craig Venter se desmarcó del proyecto para ir por libre al mando de su empresa Celera Genomics, con la que presentó —casi a la par que el proyecto internacional— una secuencia de nuestro genoma.

En cualquier caso, el proyecto abrió nuevas vías para entender y combatir enfermedades por causas hereditarias. Una de estas vías, la denominada terapia génica, intenta corregir el efecto perjudicial causado por irregularidades en ciertos genes. Para ello se emplea un vector (una especie de medio de transporte) que lleva el fragmento de ADN deseado hasta las células diana y lo inserta en su ADN. Algunos virus —los retrovirus— son utilizados como vectores. Estos virus, si son equipados con el fragmento que interesa incluir, infectan la célula enferma e insertan su material genético en el ADN celular. El genoma de la célula se expresará así de modo correcto; la disfunción del genoma original se habrá corregido. La técnica plantea muchas ventajas aunque en ciertos aspectos escapa al control de los investigadores.



TRANSFORMACIÓN BACTERIANA.

GEN FUNCIONAL



ARRIBA IZQUIERDA, DIAGRAMA DE UN ADENOVIRUS UTILIZADO PARA ADMINISTRAR MATERIAL GENÉTICO A LA CÉLULA DE LA PARTE INFERIOR DERECHA DEL GRÁFICO.

Luis Serrano, director del grupo de investigación de sistemas biológicos del Centro de Regulación Genómica, en Barcelona, explica que el problema de esta técnica recae en que cuesta conocer cuántos virus entran en la célula, dónde insertan el gen o cuántas copias introducen. Su grupo de investigación emplea bacterias en vez de virus. Las bacterias poseen, tal y como expresa Serrano, “todo el circuito de reparación” para modificar la enfermedad de una célula o tejido. Este equipo pretende conseguir que la bacteria, como si fuera un doctor, realice un chequeo de la célula y, en función del diagnóstico, proceda a reparar o no su ADN. El reto de todo esto está en su diseño; hay que crear un organismo capaz de introducirse,

que se divida sólo cuando tenga que hacerlo, que no desencadene una respuesta inmune de defensa en el organismo y que pueda medir el estado de la célula huésped para, al fin, responder de modo adecuado.

EL RETO DE LA INTEGRACIÓN

Pero la idea de que una persona es el puro producto de sus genes es incorrecta. Después de tanta secuenciación, los científicos han empezado a conocer la verdadera función de los genes y a entender que existen otros fenómenos e interacciones sumamente complejas que interfieren en la expresión genética. Aún queda mucho para entender cómo se expresan.

La línea de investigación del grupo de Serrano pretende integrar toda la información derivada de los genes, las proteínas, el metabolismo y la fisiología de una célula y crear modelos matemáticos para no perder detalle de toda esta complejidad propia de los sistemas biológicos. En este sentido, la biología sintética pasa por implicar a biólogos, físicos, matemáticos, ingenieros e informáticos. Cuando entiendan a la perfección cómo funciona ese ser, será el momento de diseñar nuevas formas de vida. ■

PARA SABER MÁS:

¿Qué es la vida? Investigando la naturaleza de la vida en la era de la biología sintética. Ed Regis (Espasa, 2009).