



Arbil cede expresamente el permiso de reproducción bajo premisas de buena fe y buen fin

[Para volver a la Revista Arbil nº 115](#)

[Para volver a la tabla de información de contenido del nº 115](#)

## Crear vida es una ficción

por Nicolás Jouve de la Barreda

***A primeros de 2008 ha saltado la noticia de que en el Instituto J. Craig Venter de Rockville, Maryland, se ha creado vida por primera vez. En este comentario señalamos la trascendencia de lo que se ha hecho, que lejos de suponer la creación de un ser vivo, consiste en «resíntesis» en el laboratorio, ó si se prefiere la producción de un «genoma artificial» copia del genoma de la bacteria de genoma más pequeño conocido, el Mycoplasma genitalium. No se conoce todavía sí este genoma será capaz de funcionar como uno natural, aunque el paso para averiguarlo está en la agenda de los investigadores del citado instituto. Todo un alarde tecnológico del que se pueden esperar aplicaciones biotecnológicas extraordinarias, sin descartar ciertos riesgos, por lo que se impone un importante debate ético que no frene estas investigaciones sino que las impulse hacia su vertiente mas positiva para la sociedad.***

Tras el alarde tecnológico que hizo posible el conocimiento de la organización del genoma humano, culminado en el 2003, el Proyecto Genoma Humano ha sido el banco de pruebas del que se han derivado importantes avances en el conocimiento de los misterios de la vida, sobre todo al haberse desarrollado nuevas tecnologías que han permitido avanzar en el conocimiento de cómo están organizados los genomas (número de genes, funciones de cada gen, factores de que depende su expresión, funcionamiento interactivo de los genes, etc.). En pocos años hemos pasado de un desconocimiento de la organización de la información genética a contar con las claves para desvelar los misterios de la vida de cientos de especies de virus, bacterias, hongos, plantas y animales. Sin embargo, lo hecho hasta aquí, con ser muy importante, no es suficiente, y el camino a recorrer en la interpretación del «libro de instrucciones» que nos hemos dado es largo pero apasionante para seguir asombrándonos del extraordinario y aparentemente inagotable manantial de la vida, que hizo su aparición sobre la faz de la Tierra hace más de 3.500 millones de años.

### **Las perspectivas del Proyecto Genoma Humano**

En lo que atañe al Proyecto Genoma Humano, todo se ha sobredimensionado y exagerado desde su abordaje a comienzos de los años noventa. Ya entonces se hablaba de descubrir la «piedra roseta de la vida», y ahora estamos convencidos de que lo conocido nos permitirá entender la biodiversidad, saber más sobre el origen evolutivo de nuestra especie, aprender como tiene lugar el desarrollo morfogénico del ser humano y de las demás especies de organización multicelular de complejidad semejante, desarrollar métodos de diagnóstico y terapia de las enfermedades genéticas, y en particular el cáncer, y explotar los recursos que nos ofrecen las demás especies mediante experimentos dirigidos de modificación genética de sus propiedades.

Con los pies en el suelo, y sin desestimar nada de lo hecho, el Proyecto Genoma Humano en sí mismo, es más fruto del extraordinario avance tecnológico en Biología Molecular y Bioinformática, que de ideas necesitadas de demostraciones empíricas. El investigador Richard Lewontin, un importante genético evolutivo americano, afirma que «en realidad el Proyecto Genoma Humano se parece más a una organización administrativa y financiera que a un proyecto de investigación en el sentido usual de

estos términos» [1]. Lo cierto es que el meticuloso y complejo trabajo necesario, ha exigido probablemente más tecnología que talento. Lo que se ha hecho en realidad es fragmentar en piezas pequeñas un genoma de 3.100 millones de pares de bases de ADN, para clonarlas, almacenarlas, aislarlas y analizarlas de una en una al máximo detalle, para después recomponer el puzzle, interpretando el significado y la lógica de cada parte y de todo el conjunto. La reducción del todo a las partes, para después integrar las partes en el todo, es un puro ejercicio de reduccionismo muy habitual en la experimentación científica y posible gracias a las nuevas técnicas, por lo que el trabajo realizado se merece antes el calificativo de tecnología a lo grande (big-technology), que de ciencia a lo grande (big-science).

Craig Venter, hoy al frente del Laboratorio del Instituto de su mismo nombre, en Rockville, Maryland, coordinó las investigaciones del Proyecto Genoma Humano que implicaba al grupo privado Celera Genomics, e impulsó el estudio del genoma a partir de la expresión directa de los genes. Su aproximación tecnológica, a diferencia de la llevada a cabo por Francis Collins, coordinador del Consorcio Internacional del Proyecto Genoma Humano, consistió en el análisis de los genes activos (ADN) en las células especializadas, a partir de los mensajeros (ARN-m), que se sintetizan solo en el momento en que se expresan los genes, durante el desarrollo y/o en el tejido en que corresponde hacerlo. Este trabajo, lo llevó a cabo el equipo del Dr. Venter en el Instituto de Investigación Genómica (TIGR) de Gaithersburg, en Maryland. De este modo, a diferencia del método propugnado por el Dr. Collins [2] se rentabilizaba el estudio del genoma, al estudiar de forma preferente las secuencias codificantes (genes) dejando para una posterior aproximación regiones del genoma menos interesantes. La idea de Venter, ha servido para avanzar en la vertiente funcional de los genes y gracias a su trabajo hoy sabemos mucho no solo sobre la organización de las secuencias del genoma humano, sino sobre todo del papel funcional de cada gen. Hoy podemos afirmar que las consecuencias del Proyecto Genoma Humano para el futuro de la biomedicina son extraordinarias en sus vertientes diagnóstica, farmacológica y terapéutica [3].

### **El «genoma mínimo»**

En 1999, casi a punto de concluir la secuenciación del Borrador del genoma humano, el Dr. Venter y su equipo se embarcó en otra investigación enormemente interesante y de un gran calado para entender el origen y la evolución de los seres vivos [4]. Se trataba de indagar las características genéticas mínimas que debe contener un organismo, es decir, el tipo de genes o funciones mínimas necesarias para soportar una vida celular, o dicho de otro modo el «genoma mínimo» que debe contener un ser vivo. ¿Qué tipo de genes, cuántos y qué funciones son necesarios para sostener la vida celular? Las respuestas a estas preguntas tienen un gran interés para la biología de comienzos del siglo XXI, y su aproximación experimental se refiere a los seres más sencillos de la naturaleza, las bacterias. Los objetivos de esta línea de investigación las expresaba el propio Venter de la siguiente forma en la revista Science: «No pienso que haya muchos biólogos tratando de contestar a la pregunta ¿qué es la vida?... Nosotros estamos trabajando desde una perspectiva reduccionista, probando el conocimiento del genoma más pequeño posible, con el fin de entender cómo trabajan juntos los genes para sustentar la vida». Esta sería la idea inicial de partida hacia la síntesis de un «genoma artificial», mediante el ensamblado lineal de los genes que se considerasen indispensables.

Una forma de abordar el conocimiento del genoma mínimo consistió en el análisis genómico comparativo, para lo que hubo que esperar a tener toda la información de varios genomas de bacterias y estudiar los genes comunes y no comunes. La idea se polarizó hacia los micoplasmas [5] por constituir el grupo de microorganismos más sencillos que se conocen. Se trata de un grupo muy diverso de bacterias, que carecen de pared celular y que, debido a su sencillez estructural y deficiencias funcionales en el

medio natural en que viven, aprovechan los sistemas celulares de los organismos huésped y utilizan la maquinaria bioquímica de las células a las que invaden para producir su propia fuente de energía. Estos microorganismos se pueden cultivar en medios in vitro, aunque muestran una extrema dependencia del ambiente requiriendo la adición de diversos nutrientes, proteínas animales, suero sanguíneo, esterol y extractos complejos para su crecimiento. De por sí ya resultaba atractiva la idea de conocer qué genes son necesarios en las diferentes condiciones de cultivo en comparación con los indispensables en el tracto urogenital del huésped humano al que parasitan.

En 1995 Fraser [6] y sus colaboradores de la universidad de North Carolina, habían culminado al estudio completo de las secuencias de ADN del genoma de *Mycoplasma genitalium*, que posee un tamaño algo superior a 580.000 pares de bases (pb) nucleotídicas y una capacidad de codificación de unas 485 proteínas. Un año más tarde se había publicado el genoma completo de su pariente más próximo, *Mycoplasma pneumoniae* [7], que tiene un genoma sustancialmente mayor, de 816.394 pb y con posterioridad se han publicado más de 200 genomas de especies bacterianas, con lo que hoy en día existe una gran cantidad de información para abordar un análisis comparativo de todos estos genomas y deducir qué genes son comunes a todas ellas, cuáles pueden considerarse obligados y cuáles son dispensables.

El camino a seguir para satisfacer la curiosidad sobre el «genoma mínimo» consistiría en investigar todos los genes de todas estas especies y hacer un repertorio de los que cumplen funciones vitales y están presentes en todas ellas. A pesar de la aparente sencillez del método, el abordaje no es tan simple por una serie de circunstancias, pero especialmente por el elevado número de genes que diferencian unas especies de otras, y por la relatividad de su necesidad en dependencia de los diferentes ambientes en que viven.

El grupo de investigación del Instituto Craig Venter, centró su trabajo exclusivamente en el genoma de *M. genitalium*, y llegó a la conclusión de que esta especie es en sí misma un subproducto derivado de *M. pneumoniae* [8], que tiene más de 200 genes extra que son dispensables en la primera. Lo que se pone en evidencia con este tipo de análisis es las posibilidades que ofrecen este tipo de análisis para llegar a conocer la historia evolutiva de las especies y en particular para el estudio del papel funcional individual e integral de los genes.

### **La síntesis del primer «genoma artificial»**

En la misma dirección, y rayando en lo que podríamos considerar ciencia-ficción, Hamilton Smith [9], Premio Nobel de Medicina en 1978 y Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica junto a Collins y Venter en el 2001, y sus colaboradores del instituto Craig Venter, se planteó la síntesis artificial de un genoma que contuviera el genoma mínimo, mediante el aislamiento previo y ensamblado artificial del repertorio de los genes que se considerasen esenciales para la vida, que se insertarían como piezas dentro de una célula. Lógicamente el modelo que se eligió fue el del genoma bacteriano más sencillo conocido, y este sería el de *M. genitalium*.

Un paso importante en esta dirección lo supone la publicación el 24 de enero de 2008 de la culminación de la síntesis química completa, el ensamblado y la clonación de un genoma idéntico al de *Mycoplasma genitalium* [10], sintetizado artificialmente. Se trata de otro alarde tecnológico del mundo de la Genética Molecular, por lo que supone no ya la síntesis de las secuencias de los cientos de genes, sino de su unión longitudinal hasta constituir una réplica sintetizada del genoma de una bacteria, para lo cual se hizo necesario ir uniendo secuencias de varios genes para constituir fragmentos del genoma, que a su vez se unían entre sí para constituir regiones mayores, y así hasta completar el ensamblado de todo el genoma. Para conseguir esto hubo de ensayar vectores de clonación (algo así como transportadores de fragmentos de ADN con capacidad de replicación) en sistemas biológicos de capacidad creciente de almacenamiento.

En concreto, estos investigadores partían de pequeñas piezas de ADN sintetizadas, de un tamaño de unos 5.000 a 7.000 pb, que se iban uniendo mediante técnicas de recombinación in vitro para constituir fragmentos más largos, de 24.000, 72.000 y 144.000 pb (1/4 del genoma total), que una vez empalmadas eran introducidas en unos vectores llamados BACs (Bacterial Artificial Chromosomes) para su clonación en la bacteria *Escherichia coli*. Estos vectores son muy conocidos en el campo de la genómica y habían sido desarrollados para mantener los largos fragmentos del genoma humano. Sin embargo, su límite de capacidad de transporte de fragmentos de ADN es inferior a la longitud del tamaño total del genoma de *Mycoplasma genitalium*, por lo que en su trabajo los investigadores del Instituto Venter hubieron de recurrir al traslado de las cuatro cuartas partes del genoma mantenidas en *E. coli*, a un segundo tipo de vectores y microorganismos de mayor capacidad. De este modo, procedieron al ensamblado de las cuatro partes mediante la transformación asociada a la recombinación de levaduras de la especie *Saccharomyces cerevisiae*, utilizando como vehículo un tipo de vectores de mayor capacidad, los YACs (Yeast Artificial Chromosomes). De entre los diversos intentos al menos uno dio lugar a un genoma sintético que alineaba de forma correcta las cuatro piezas procedentes de los BACs.

El gran desafío, el alarde tecnológico de esta investigación, consiste en el logro de la síntesis artificial, o más apropiadamente la resíntesis de un genoma previamente existente en la naturaleza. Pero es importante destacar que no se trata de nada parecido al diseño de un genoma, ó a la síntesis de una forma de vida, sino a la recreación de algo que ya existe y cuyo conocimiento detallado, consecuencia de los proyectos genoma, nos ha permitido sintetizar una copia. Los propios investigadores que la han creado señalan como paso a seguir a continuación, la demostración de que este genoma es capaz de funcionar, en sustitución de un genoma natural. Esto supondrá varios años, con suerte varios meses de nuevos experimentos.

### **Sintetizar un genoma no significa «crear vida»**

La cuestión importante que surge a continuación se refiere lógicamente a la finalidad de estas investigaciones. En realidad, lejos de crear un ser vivo en el laboratorio, una especie de Frankenstein a escala microbiana, lo que había animado al grupo de Venter era estudiar las necesidades mínimas de información genética que debe poseer el ser vivo más sencillo, y en su caso utilizar los microorganismos que se obtuviesen tras su incorporación mediante la sustitución del genoma natural por el sintético, para aplicaciones biotecnológicas.

En sus investigaciones, señalan los autores, que de los 485 genes codificantes de proteínas que posee la bacteria *Mycoplasma genitalium*, hay al menos 100 que de forma individual no parecen indispensables en las condiciones de cultivo de laboratorio, aunque queda por saber cuáles y cuántos de éstos genes serían simultáneamente dispensables. Una vez lograda la síntesis del genoma artificial, la vertiente a seguir es intentar la síntesis de nuevos genomas, mediante la eliminación alternativa de algunos genes, o su sustitución por otros que confirieran a las bacterias recreadas propiedades de interés para su explotación comercial o industrial.

Hoy es prematuro predecir en que acabarán todas estas investigaciones, ni si servirán para desenmarañar los secretos de la evolución microbiana, el control del metabolismo de los microorganismos o su explotación en diferentes direcciones. Lo que sí podemos señalar es que la producción de un genoma mínimo sintético permite pensar en el diseño de genomas que contuviesen un repertorio de genes necesarios para la vida con autonomía suficiente para su supervivencia y reproducción en ambientes artificiales y bajo condiciones muy controladas. De ellas se puede esperar la obtención de productos útiles para el hombre, sustancias químicas o fármacos de interés terapéutico como la insulina, los factores de coagulación de la sangre, vacunas, anticuerpos monoclonales, etc. Se podrían diseñar organismos dotados de un genoma mínimo para reducir el consumo de energía o producir menor cantidad de residuos contaminantes que las

bacterias naturales de uso industrial, eliminar los que dificultasen la obtención de un producto génico deseado, realizar tareas específicas, como la degradación de toxinas ambientales, producir biocombustibles, etc.

A pesar del gran logro conseguido es absurdo señalar, como se ha llegado a decir, que el paso dado con las investigaciones del Instituto J. Craig Venter, demuestra que se puede «crear vida» en el laboratorio. Lo cierto es que hasta ahora, lo único que se ha hecho es producir un genoma sintético de imitación. La resíntesis de un genoma bacteriano está muy lejos de la creación de un organismo vivo y desde luego es impensable a una escala superior al de la bacteria. Pensemos que el genoma humano es como mínimo 6.000 veces más grande y contiene cerca de 60 veces más genes que el genoma sintético producido a imitación del micoplasma, y que el nivel de simplicidad de éste no tiene nada que ver con la compleja estructura de los cromosomas humanos, donde aparte del ADN se ensamblan cientos de proteínas de las que depende su organización y el funcionamiento de los genes (por encima de 25.000).

La historia se repite, y este mismo tipo de pretensiones ya surgió hace unos treinta años cuando a mediados de los setenta los investigadores desarrollaron la tecnología del ADN recombinante, consistente en ensamblar de forma dirigida genes procedentes de diferentes cepas de bacterias. En aquel entonces, el escenario fue la Universidad de Stanford, y el equipo impulsor estaba dirigido por el investigador americano Paul Berg, Premio Nobel de Química en 1980. Aquellas investigaciones, como las actuales, promovieron una especial polémica porque se suponía que los investigadores se lanzaban a la aventura de «jugar a dios» y por los riesgos biológicos potenciales que podían plantear los microorganismos recombinantes.

Es importante recordar que, ante la incertidumbre que planteaban las derivaciones de aquellas investigaciones, se estableció una moratoria a la espera de un control adecuado de los riesgos potenciales. En realidad, son pocos los ejemplos en la historia de la ciencia en que los científicos implicados, ante una eventual respuesta inesperada ó contraproducente de sus investigaciones, decidieran unánimemente detener sus experimentos. Sin embargo, tan insólito hecho se dio entonces, en las raíces de la tecnología de la «ingeniería genética» conducente a la obtención de los organismos modificados genéticamente, comúnmente denominados «transgénicos». En febrero de 1975 se reunieron más de cien biólogos moleculares en el centro de conferencias de la ciudad californiana de Asilomar, la mayoría americanos y el resto pertenecientes a otros 16 países. Entre ellos se encontraba Paul Berg y muchos otros importantes investigadores. En aquella reunión se decidió el establecimiento de una serie de pautas de precaución, a las que se obligaban todos los científicos que habían iniciado experimentos de ADN recombinante. Se estudiaron los diferentes tipos de ensayos en marcha y se les asignó un nivel del riesgo: mínimo, bajo, moderado o alto. Para cada nivel de riesgo se estableció un compromiso menor o mayor de contención de los experimentos, de tal modo que se evitase la posibilidad de que los vectores portadores del ADN recombinante, se pudiesen escapar de los organismos bajo experimentación a otros de su entorno ambiental, donde podrían potencialmente llegar incluso a dañar a los seres humanos o crear problemas en los ecosistemas. Esta moratoria fue respetada y cumplida rigurosamente durante años, hasta que aparecieron nuevos procedimientos de obtención de ADN recombinante y vectores más seguros y mejor controlados.

En aquél momento, se cuestionó si sería ético transferir genes entre organismos que no son de la misma especie y alterar de este modo el contenido genético resultante del proceso de la evolución por selección natural. En el momento presente en que se ha llegado a recrear un genoma semejante al de una bacteria se repite la misma pregunta ¿no es esto jugar a dios? Sin embargo, plantearse así las cosas es exagerado e improcedente. Por mucho que modifiquemos o reinventemos genéticamente un genoma ¿qué representan estos pequeños pasos de la ciencia respecto a la inmensa e inabarcable obra de la creación? A lo más que podemos aspirar es a descubrir e imitar algún fenómeno natural como consecuencia de la contemplación de la naturaleza y esto



no significa crear algo nuevo, ni suplantarlo a Dios, ni ascender en no se sabe que pretenciosa escala hasta considerarnos a su nivel.

A raíz de estas investigaciones se tiende a dar rienda suelta a la imaginación y es especialmente frecuente escuchar comentarios que ensalzan el poder ilimitado del hombre y rebajan la mano de Dios a la inexistencia. Sin embargo, debemos situar los avances en su justo término y no sobredimensionar el valor de los «pequeños pasos para el hombre, aunque sean grandes pasos para la humanidad». Francis Collins, copartícipe del logro del conocimiento del Genoma Humano confiesa su agnosticismo hasta los 27 años en su reciente libro *Cómo habla Dios* [11] y señala cómo el descubrimiento del genoma humano le ha llevado a vislumbrar el trabajo de Dios en la naturaleza. Afirma Collins que «cada paso adelante en el avance científico, es un momento de especial alegría intelectual, pero también un momento donde siente la cercanía del Creador, en el sentido de estar percibiendo algo que ningún humano sabía antes, pero que Dios sí conocía desde siempre», todo lo cual le lleva a concluir que hay bases racionales para un Creador y que los descubrimientos científicos, lejos de alejarlo, llevan al hombre más cerca de Dios.

Todo el acopio de conocimientos sobre los fenómenos naturales, unido a la impresionante escalada en la capacidad tecnológica para modificar genes o ensamblar genomas, nos eleva como mucho a la categoría de buenos imitadores de la naturaleza, pero esto no es una novedad. El descubrir e incluso imitar a la naturaleza es lo que viene haciendo el hombre desde que se despertó en nuestra especie la portentosa y singular cualidad de pensar y dominar el mundo que le rodea. Y, lejos de jugar a Dios, lo que en el contexto de la tradición judeo-cristiana estamos haciendo es cumplir con los designios que Dios asignó al hombre desde un principio, un plan perfectamente trazado en el Génesis [12] «Hagamos al hombre a imagen nuestra, según nuestra semejanza, y domine en los peces del mar, en las aves del cielo, en los ganados y en todas las alimañas, y en toda sierpe que serpea en la tierra».

Por tanto, de vuelta al terreno humano, lo que es cierto es que se trata de unas investigaciones difíciles y arriesgadas que pueden dar lugar a diversas aplicaciones de interés, cuyas implicaciones de carácter social, comerciales, éticas y legales deben ser analizadas. Esto quiere decir que la producción de genomas sintéticos de diseño nos debe situar ante un importante debate ético, ya que, al margen de otras consideraciones y de los potenciales beneficios, no siempre se pueden predecir las consecuencias o las desviaciones posteriores derivadas de la utilización de las presumibles bacterias que llegaran a producirse. La experiencia de las últimas décadas demuestra que, incluso pequeñas alteraciones genéticas en organismos sencillos, pueden derivar hacia consecuencias imprevistas. Aunque los organismos producidos mediante la síntesis de genomas mínimos no tienen necesariamente por qué plantear más riesgos que los organismos modificados genéticamente por técnicas de ingeniería genética convencional, esta tecnología podría acelerar el paso hacia la obtención de organismos cada vez más complejos que podrían obligarnos a hacer frente a riesgos impredecibles, o incluso en la utilización con fines tan negativos como los que se refieren a la «guerra bacteriológica». Pero esto tampoco es la primera vez que ocurre en la historia de la Ciencia y la Tecnología.

Precisamente por esto, estas investigaciones nos sitúan ante un nuevo reto al que ha de hacer frente la sociedad. Como en casos anteriores es de esperar una regulación jurídica que establezca el marco en el que los expertos en bioética juzguen lícito trabajar en este campo en beneficio de la sociedad. Es lógico pensar que para evitar situaciones de riesgo, la sociedad debe conocer la trascendencia de estas investigaciones y, en su caso, establecer normas de obligado cumplimiento, basadas en la seguridad de las nuevas tecnologías, que deberían ser los científicos los primeros en identificar y señalar.

Nicolás Jouve de la Barreda – (Febrero de 2008)