

# DOSSIER

## Fabricantes de vida

En los últimos años, increíbles avances dan visos de realidad al viejo anhelo de la biología sintética. La creación de ADN y células nuevas, así como la impresión en 3D de órganos, están poniendo las bases de una revolución que cambiará la salud humana y nuestro concepto de la vida.

Pág. 58

**Se diseñan  
microbios**

Pág. 64

**Visceras de  
impresión**

Pág. 68

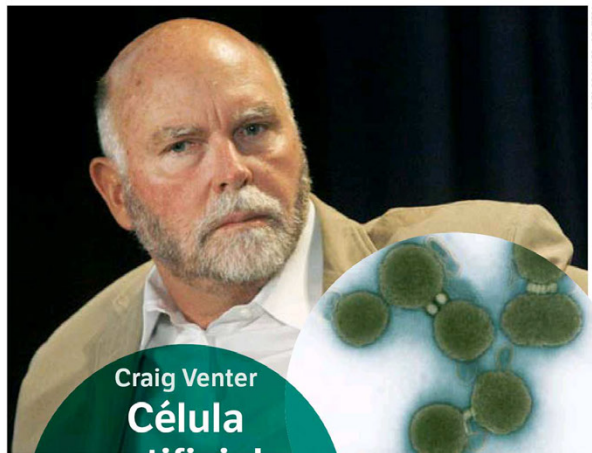
**Entrevista a  
Francisco  
Fernández-Avilés**

Por JOANA BRANCO



# Se diseñan microbios

Hoy, la ciencia ya no solo es capaz de secuenciar genomas, sino que ha empezado a emular, reescribir o enriquecer las instrucciones genéticas de diversos microorganismos para que se comporten a nuestra conveniencia.



## Craig Venter Célula artificial

En 2010, anunció que su centro de investigación había creado por primera vez una nueva especie de laboratorio: la *Mycoplasma mycoides* JVC-syn1.0. A la derecha, una colonia.

más complejo. Se trataba de un bacteriófago, agente viral que solo infecta a bacterias. Desde esa fecha, el instituto de investigación que lleva su nombre ha patentado técnicas y descubrimientos con un obsesivo y único objetivo: descubrir cuál es la cantidad mínima de ADN capaz de sostener a un organismo vivo.

“La vida evolucionó a través de cambios al azar”, explica Venter en su reciente libro *Life at the Speed of Light*. “Nuestro objetivo es descubrir cuáles son los módulos básicos, los encargados de la replicación cromosómica o la división celular. Una vez establecidos estos parámetros, podremos manipular las piezas para que la célula lleve a cabo las funciones que nos interesen”.

No es un planteamiento nuevo. Desde hace siglos, el ser humano selecciona y hace uso de microorganismos a su conveniencia. Las levaduras, por ejemplo, fermentan la cerveza y el pan; el hongo *Penicillium chrysogenum* produce penicilina; y sin bacterias lácticas el vino sería otra cosa. Sin embargo, Venter cree que diseñar microbios

con ADN sintético marcará un cambio de paradigma. Resulta fácil de decir, pero muy difícil de conseguir.

El *Mycoplasma genitalium*, la bacteria más pequeña que se conoce, posee 525 genes. Para definir el genoma mínimo viable, el equipo de investigación del Instituto J. Craig Venter (JCVI, por sus siglas en inglés) empezó a trabajar con esta especie, cuyo genoma habían secuenciado en 1995. “Unos cien genes del *M. genitalium* no son esenciales, porque los deshabilitamos y la célula sigue viva”, explica Venter. “Sin embargo, no sabemos de cuáles podemos prescindir a la vez”.

### Cuando Craig Venter decidió jugar a ser Dios

Resolver estos misterios podría llevar demasiados años, un tiempo precioso que Venter no quería perder. Con el apoyo de un equipo que incluye a los mejores biólogos moleculares del mundo, nuestro hombre decidió entonces ignorar los genomas con los que había trabajado y *jugar a ser Dios*. O sea, sintetizar desde cero, pieza por pieza, una molécula funcional.

Para poner en práctica su idea, los científicos del >>

En 2002, la revista *Science* anunciaba al mundo la síntesis de un virus en un tubo de ensayo. Es decir, se había creado un genoma operativo a partir de compuestos químicos inertes. “Provocó un revuelo sensacional”, nos cuenta el coordinador de aquel proyecto Eckard Wimmer, de la Universidad de Stony Brook, en Nueva York. En un abrir y cerrar de ojos, la ciencia había pasado de leer genes a escribirlos. “Nos llamaron irresponsables por sintetizar el virus de la polio, pero también por divulgar cómo lo habíamos hecho”, recuerda el científico.

A pesar de las críticas, el avance originó una nueva rama de investigación: la que considera a los sistemas biológicos como máquinas, para recrear, sustituir, eliminar y utilizar a nuestro antojo cada una de sus piezas. Hablamos de la biología sintética.

### El mínimo genético para que exista un ser vivo

Famoso por su ambición de ser el primero en secuenciar el genoma humano, el biólogo y empresario John Craig Venter tardó apenas un año en seguir los pasos de Wimmer. A finales de 2003 anunció la síntesis del genoma de un virus algo

FOTOLIA

FRED PASCOSER / REUTERS

CORTESÍA JCVI





CORTESÍA: NYU LANGONE

## Jef Boeke Cromosoma artificial

La levadura *Saccharomyces cerevisiae* –abajo– fue el organismo complejo elegido por el director del Centro Médico NYU Langone para implantar una estructura postiza que contenía 274.000 pares de bases o letras genéticas.



Venter. La nueva especie se llamaba *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0.

¿Crearon los expertos del JCVI vida artificial? Muchos creen que no. “Se ha exagerado la importancia de estos resultados”, expone David Baltimore, biólogo del Instituto de Tecnología de California, en EE. UU. “Es una cuestión de escala más que un puro avance científico. No han creado vida: la han imitado”.

Venter no pone objeciones. “Efectivamente, crear vida implica que el genoma mode-

le la célula donde se encuentra, no hacerse cargo de una ya existente, como si un cangrejo ermitaño tomara posesión de una concha vacía”, explica. Y añade: “Nuestro trabajo no pretende recrear el génesis. De hecho, no podríamos realizarlo sin los seres vivos que han evolucionado durante 3.500 millones de años”.

## Poco a poco, los nuevos genes toman el mando

Para generar la célula sintética, Gibson trabajó con dos especies distintas. Primero, sintetizó un genoma basado en el de la bacteria *Mycoplasma mycoides*, mayor que el de *M. genitalium*, pero también con más capacidad para multiplicarse. Luego trasplantó esa molécula a una célula vacía, perteneciente a la especie *Mycoplasma capricolum*.

“Definimos el resultado como célula sintética” señala el investigador. “Pero en realidad –continúa– lo único artificial es su ADN: el citoplasma sigue siendo el de *M. capricolum*. Eso sí, a medida

» JCVI desarrollaron antes nuevos métodos. En 2007, realizaron con éxito el primer trasplante de material genético de la historia. A grandes rasgos, retiraron el ADN de una bacteria y lo implantaron en el interior de la célula vacía perteneciente a otra especie. El microorganismo *desgenetizado* empezó a comportarse como si fuera el donante.

Seis meses después, el equipo de Daniel Gibson, biólogo molecular del JCVI, ensabó su primer genoma artificial. Nada nuevo, si tenemos en cuenta que el propio Venter había creado el de un virus cinco años antes. Sin embargo, ahora el desafío consistía en adaptar las técnicas ya desarrolladas a un ADN más grande: el de la bacteria *Mycoplasma genitalium*.

Aplicando principios propios de la ingeniería, los científicos dividieron el ADN de

este microorganismo en 101 fragmentos para trabajar con secuencias más manejables. Según nos explica Gibson, “el problema era que la síntesis de ADN tiende a degenerar. Cuanto más grande es la secuencia, mayor probabilidad hay de errores. Así que tuvimos que desarrollar métodos que nos permitieran unir las piezas poco a poco”.

## La primera especie cuyo padre es un ordenador

Gibson y su equipo tardaron menos de dos años en lograr sus objetivos. Tras fabricar en laboratorio un genoma desde cero y trasplantarlo a una célula vacía, anunciaron en la revista *Science* la creación “del primer ser vivo cuyo progenitor es una computadora”, en palabras de Craig

## LAS COMPAÑÍAS ENERGÉTICAS Y FARMACÉUTICAS PUEDEN APROVECHAR ESTOS AVANCES



Puntería. Los avances en el diseño de microbios sintéticos pueden ayudar a elaborar más rápidamente vacunas eficaces contra nuevas amenazas.



ILUSTRACIÓN: JOSÉ ANTONIO PÉREZ





Un técnico sanitario chino examina una gallina para comprobar si está infectada con el virus H7N9, que causó los últimos brotes de gripe aviar.

## Genomas vía e-mail

Definir las fronteras entre la vida real y la vida digital, tan entremezcladas en la actualidad, se hace cada vez más difícil. Prueba de ello, tal como explica Craig Venter, es que "podemos digitalizar un genoma, transmitir esa información a través de la Red y pasarla a un convertidor, capaz de transformar esos datos en ADN que luego insertamos en una célula", y así crear un ser vivo. Esta tecnología tiene aplicaciones inmediatas.

Por ejemplo, a principios de 2013 surgió en Asia una nueva

cepa de gripe aviar. Ante la imposibilidad de importar el patógeno a zonas no infectadas, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos recurrieron al método desarrollado por el Instituto J. Craig Venter. Un correo electrónico con la secuencia genética bastó para sintetizar el virus responsable de la enfermedad, el H7N9. Sin que ni un solo ejemplar del microorganismo saliera de China, la especie quedó disponible para ser estudiada a miles de kilómetros.

que la nueva bacteria se replica y forma una colonia, sus descendientes no albergan información de la especie original, sino del genoma que le hemos implantado".

El pasado mes de abril, otro experimento de bioingeniería volvió a ocupar las primeras páginas de los periódicos: la creación de un cromosoma sintético en un ser más complejo que los virus o las bacterias hasta entonces protagonistas de estas noticias. Se trataba de la *Saccharomyces cerevisiae*, más conocida como levadura de la cerveza, cuyo ADN se encuentra encapsulado dentro de un núcleo.

### Una levadura que puede hacer cosas diferentes

El equipo liderado por Jef Boeke, del Centro Médico NYU Langone, en Nueva York, desarrolló una versión sintética y funcional del cromosoma número 3 -la *S. cerevisiae* tiene dieciséis- gracias a una técnica de corta y pega



### Floyd Romesberg Más letras en el ADN

El equipo dirigido por este químico logró que una célula viviera con un genoma ampliado: a las cuatro bases químicas naturales -G, C, A y T- les añadió dos inventadas.

similar a la desarrollada por Gibson.

"El verdadero hito es que esté integrado en un organismo vivo", explica Boeke. "Las células que llevan este cromosoma son perfectamente normales, pero pueden hacer cosas distintas que sus congéneres naturales". Durante siete años, los científicos practicaron más de 50.000 modificaciones a la base genética de la levadura, eliminando repeticiones y otras secuencias sin función apa-

rente. "Un cambio incorrecto y la célula muere. Nuestra intervención demuestra que el cromosoma sintético es muy resistente", señala el experto.

¿Para qué sirven estos *Frankensteins* del mundo microbiano? Dos ejemplos: la empresa de biotecnología

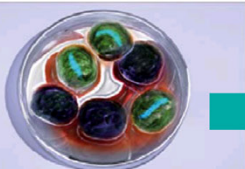
Amyris ya trabaja con levaduras que generan artemisinina, el principal ingrediente del tratamiento contra la malaria; mientras que DuPont ha logrado crear una bacteria que produce poliéster de calidad superior. En el JCVI investigan otro par de aplicaciones: las síntesis de vacunas y de hidrocarburos.

Craig Venter dedica gran parte de su presupuesto a recorrer el planeta. Quiere recolectar el mayor número posible de microorganismos, secuenciar su genoma y averiguar qué son capaces de hacer con él. Hace una década navegó en velero con miembros de su equipo durante dos años y descubrió más especies que nadie en la historia, sobre todo microalgas.

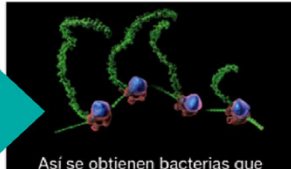
"Son las candidatas perfectas para dar origen a un organismo artificial", explica el emprendedor nor- ➤

### Discriminación positiva.

El Instituto J. Craig Venter desarrolló una ingeniosa técnica para que únicamente el ADN artificial creado a partir del organismo unicelular *Mycoplasma mycoides* prosperara en el citoplasma de otra especie bacteriana, *Mycoplasma capricolum*. Aquí te explicamos cómo lo consiguieron.



Un antibiótico sensible al marcador elimina las bacterias con ADN natural.



Así se obtienen bacterias que sintetizan sus proteínas con un ADN artificial. Es decir, células sintéticas.





Eckard Wimmer  
**Virus artificial**

*Este investigador recibió críticas en 2002 por haber fabricado un virus sintético de la poliomielitis – a la izquierda, un afectado toma la delantera en un vehículo especial-. Pero el avance de Wimmer puso las bases de la biología sintética.*

» teamericano. “Consumen energía procedente de sol, no necesitan alimento. Además, sintetizan hidrocarburos para almacenar la energía”. Hace tiempo que se intenta fabricar combustibles a partir de algas, pero los costes son demasiado elevados. Desde 2009, el JCVI

colabora con ExxonMobil para subsanar un problema al que, según ha admitido la propia compañía petrolera, quizá le queden otros veinticinco años de investigaciones.

Aunque Venter anunció hace un año que el sueño de crear ADN absolutamente artificial,

sin copiar el de ninguna especie, estaba a la vuelta de la esquina, la tarea parece hercúlea. De una simplicidad increíble si consideramos sus funciones, el código genético se basa en cuatro compuestos químicos: la adenina (A), la citosina (C), la timina (T) y la guanina (G). Una vez acopladas a un esqueleto de azúcares, estas bases nitrogenadas forman la doble hélice de ADN. Cada conjunto de tres letras –llamado codón– codifica uno de los veinte aminoácidos esenciales, materia prima de todas las proteínas. Pues bien, este código universal, inalterado desde los albores de la vida terrestre, ha ganado dos letras.

A principios de 2014, científicos del Instituto de Investigación Scripps, en California, dirigidos por Floyd Romesberg, anunciaron el resultado feliz de más de quince años de investigación: una célula viva cuyo ADN cuenta con dos bases extras. En las páginas de *Nature*, Romesberg explicaba que su objetivo es codificar en estas nuevas unidades información que permita sintetizar

aminoácidos no esenciales. “Con más letras podemos inventar palabras”, afirma. Ya no hablamos de mejorar lo existente, como propone Venter, sino de producir algo diferente a todo lo que haya existido.

**Los científicos pusieron su firma en el genoma**

En previsión de las críticas, las células *enriquecidas* incorporan un mecanismo de control que impide la supervivencia fuera del laboratorio. Según Boeke, sus levaduras también serían incapaces de hacerlo, pero, si hablamos de las bacterias o algas sintetizadas en el JCVI, la situación no está tan clara. “Al tratar el genoma como un alfabeto podemos escribir cualquier cosa en las zonas no codificantes del ADN. En la primera célula sintética, pusimos los 46 nombres de todos los que contribuyeron a este avance y algunas citas de personajes célebres”, explica Venter.

Los críticos afirman que dichas marcas de seguridad desaparecerán tras las sucesivas divisiones celulares. Además, no impedirían que los microbios de laboratorio sobrevivan en la naturaleza. Aún quedan muchas dudas y obstáculos por resolver. ■

## ¿Y si se escapara uno?

Por ahora, los microbios sintéticos están confinados en los laboratorios, pero es inevitable asumir el riesgo de una fuga. ¿Podrán sobrevivir y reproducirse? El experto en bioética Arthur L. Caplan lo compara con la polémica generada cuando se desarrollaron las técnicas para crear especies transgénicas en los años 70. No llegó el apocalipsis, aunque sí se ha comprobado que pueden originar problemas ecológicos. “Incluso pequeñas alteraciones en el genoma de un organismo acarrearán consecuencias no deseadas. Así ocurrió con la in-

roducción del maíz transgénico en EE. UU. y el declive abrupto de las poblaciones de mariposa monarca”, señala el especialista.

**EN MALAS MANOS.** Con la amenaza latente del terrorismo, el hecho de que se haga pública la información genética de patógenos y que sea posible ensamblar ADN con rapidez da que pensar. Mientras se tardó tres años en sintetizar el virus de la poliomielitis, hoy llevaría menos de doce horas. “Resulta inquietante que las regulaciones actuales no supervisen estas tecnologías”, denuncia Caplan.



Un misterioso patógeno sembraba el terror en *Contagio* (2011).

**YA NO SE TRATA DE MEJORAR LO EXISTENTE, SINO DE CREAR ALGO DISTINTO**