Transgénicos:
qué son y para qué sirven

JOSÉ MIGUEL HERMOSO NÚÑEZ

Madrid, 2017

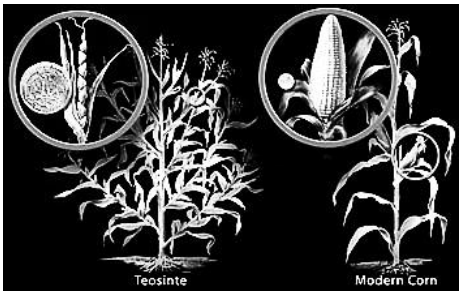
© Universidad de Mayores de Experiencia Recíproca
Sede Social: c/ Abada, 2 5º 4-A
28013 Madrid
Depósito Legal: M-20079-2017
Maquetación: A.D.I. Pza. de Argüelles, 7. 28008 Madrid. Telf.: 91542 82 82

Transgénicos: qué son y para qué sirven

(Conferencia pronunciada por el autor en la universidad de mayores experiencia recíproca el día 9 de febrero de 2017)

Los organismos transgénicos son aquellos que tienen uno o más genes que no son suyos. A pesar de ser un tema muy actual, los organismos transgénicos no tienen nada de nuevo.

Hace unos 10 mil años, cuando los cazadores-recolectores se hicieron sedentarios, surgió la agricultura, y desde entonces el hombre ha querido obtener cosechas más abundantes y mejores cereales, frutas y verduras. Para ello seleccionaba las mejores variedades y las cruzaba entre sí, esperando obtener alguna aún más ventajosa; así aparecieron los primeros transgénicos. Un ejemplo de ello lo tenemos en el teosinte, que hace 5 mil años los mayas transformaron en el maíz que conocieron los españoles en el siglo XVI.

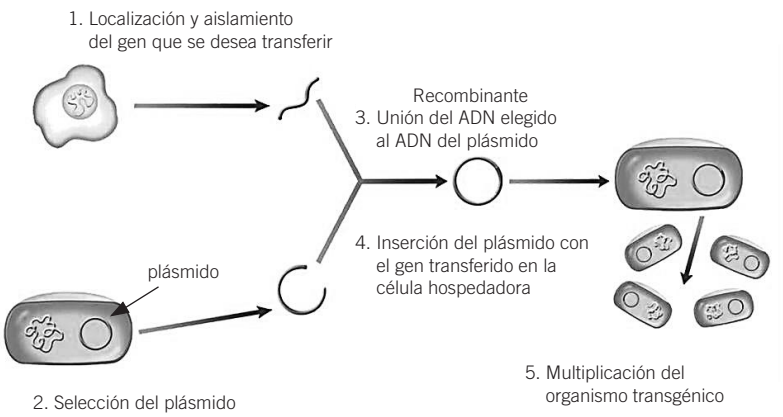


Estos métodos, conocidos con el nombre de mejora genética, se siguen utilizando hoy en día. No obstante, son lentos, impredecibles y están limitados a especies próximas. Todo esto cambió con la aparición de la ingeniería genética que dio lugar a la llamada revolución verde.

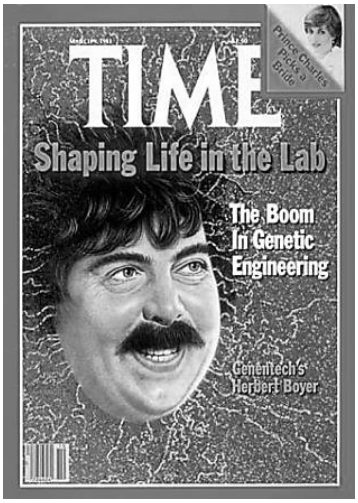
Ingeniería Genética

La ingeniería genética nació en 1971 en Hawái, donde en una conferencia coincidieron dos jóvenes científicos: Stanley Cohen y Herbert Boyer.

Stanley Cohen era un experto en plásmidos. Los plásmidos son moléculas de ADN pequeñas y circulares que no forman parte del genoma bacteriano. Cohen sabía cómo sacarlos de las bacterias y cómo volverlos a meter. Boyer era un experto en enzimas que cortaban el ADN en sitios precisos y sabía cómo unir los fragmentos resultantes. Inmediatamente congeniaron y decidieron colaborar aportando cada uno sus conocimientos. En una servilleta de papel de un chiringuito de la playa de Waikiki se diseñó el primer experimento de ingeniería genética.



Un gen determinado de una célula se insertaba en un plásmido bacteriano dando lugar a un plásmido recombinante, que contenía tanto el ADN del gen como el del plásmido en una sola molécula. Posteriormente se introducía en una bacteria que, al dividirse indefinidamente, amplificaba enormemente el número de plásmidos recombinantes.



Boyer se dio cuenta inmediatamente de la potencialidad de la técnica, pues las bacterias podían producir proteínas de alguna utilidad. Junto con un socio capitalista, Robert Swanson, pusieron 500 dólares cada uno y fundaron en 1976 la primera industria biotecnológica: Genentech. Dos años más tarde lograron obtener insulina humana a partir de cultivos bacterianos. Hasta entonces los diabéticos tenían que utilizar insulina extraída de páncreas de vaca o de cerdo, mucho más cara y difícil de obtener, pues se necesitaban dos toneladas de páncreas para conseguir 250 g de insulina. Además, aunque parecida, no era igual a la humana y tenía efectos secundarios. La noticia corrió como la pólvora y muchos científicos crearon su propia empresa para desarrollar sus ideas. El sur de San Francisco se convirtió en la cuna de la biotecnología, de igual forma que Silicon Valley se había convertido años atrás en la cuna de la informática. Cuando en 1980 Genentech salió a Bolsa, sus acciones se dispararon en Wall Street alcanzando los 38,5 millones de dólares. La FDA (agencia estatal americana de la alimentación y medicamento) aprobó en 1982 el uso en humanos de la insulina producida por bacterias, siendo el primer producto obtenido por ingeniería genética lanzado al mercado. El gigante farmacéutico Eli Lilly& Co. la fabrica y comercializa con el nombre de *Humulina*. En su planta de Indianápolis crecen las bacterias productoras de insulina en 5 mil

tanques, llamados fermentadores, de 50 mil litros cada uno. Uno solo de ellos suministra insulina para mil diabéticos durante un año. En 1985 Genentech lanzó al mercado su segundo producto: la hormona del crecimiento humano; al que le siguieron más de 20, muchos de ellos empleados en tratamientos contra el cáncer. La multinacional farmacéutica Hoffmann-La Roche compró Genentech en el año 2009 por 46.800 millones de dólares. En agosto del año 2013 la compañía tenía más de 12.300 empleados. Hoy día más de 1.500 empresas biotecnológicas en Estados Unidos fabrican varios miles de productos que hacen que cientos de miles de pacientes tengan una vida mejor.

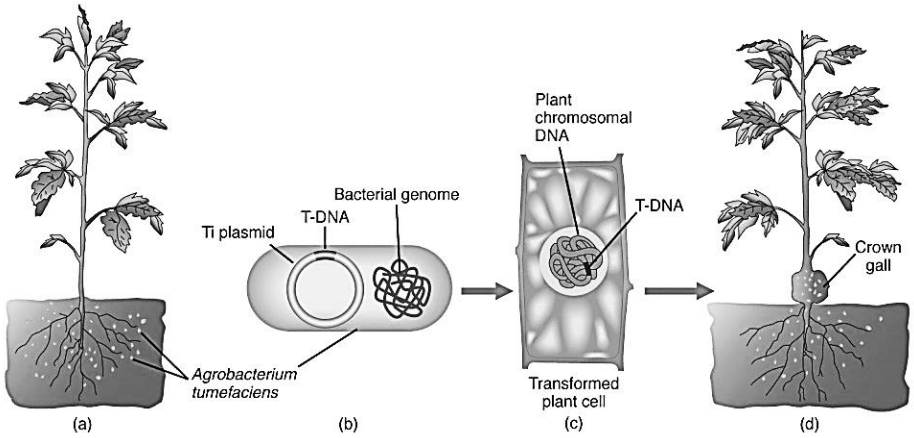
Proteínas obtenidas por ingeniería genética

Insulina
Hormona de crecimiento
Agentes coagulantes (hemofilia)
Anticoagulantes (infartos)
Vacunas (hepatitis B, rabia)
Interferón (antiviral, tratamiento de algunos cánceres)
Anticuerpos monoclonales
Somatotropina bovina (producción de leche)
Amilasa, celulasa (industria textil)
Quimosina (queso)
Pectinasa (zumos)
Diagnóstico (sida, Alzheimer)
Enzimas para fabricación de plásticos biodegradables

Plantas transgénicas

Si bien es muy fácil introducir material genético, como plásmidos, en bacterias, las células vegetales tienen una pared muy resistente, lo que dificulta mucho la introducción de ADN. Los científicos belgas Marc van Montagu y Jeff Schell descubrieron que unos tumores de las plantas dicotiledóneas llamados "agallas" estaban producidos por una bacteria común en el suelo llamada *Agrobacterium tumefaciens*, que tiene un plásmido llamado Ti. Los genes de este plásmido se integran en el ADN de la planta produciendo hormonas de crecimiento vegetales y

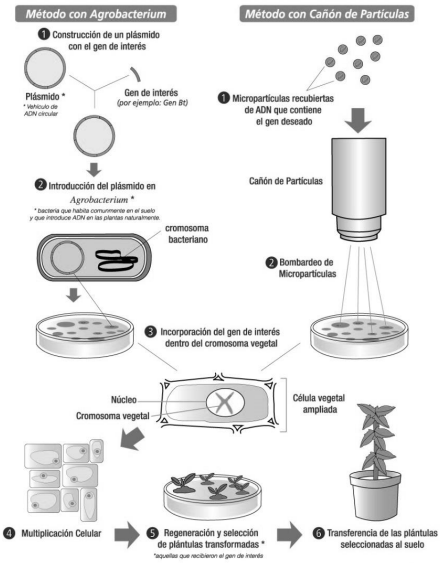
nutrientes útiles para la bacteria. Las hormonas son las causantes de la aparición de las "agallas", ya que inducen un crecimiento descontrolado de la célula vegetal. A principios de los años 80 van Montagu y Schell utilizaron el plásmido Ti de la *Agrobacterium tumefaciens* para introducir cualquier tipo de gen en una célula vegetal y a partir de esta célula, obtener una planta transgénica.



Pero no todas las plantas son susceptibles de ser infectadas por *Agrobacterium*, de hecho, no lo son las más importantes para la alimentación animal y humana, como pueden ser: el trigo, el maíz o el arroz.

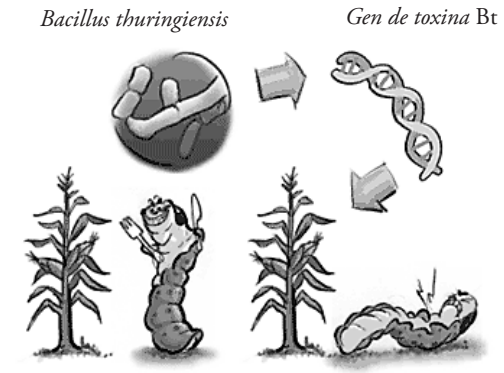
En estos casos se utiliza otro método, menos elegante, como es la biobalística, que consiste en recubrir de ADN micropartículas de oro, con las que literalmente se dispara a las células vegetales. Eventualmente este ADN se integra en el cromosoma vegetal y ésta célula da lugar a la planta transgénica.

Uno de los primeros intentos de obtener plantas transgénicas consistió en transferir el gen de la luciferasa a células vegetales de tabaco. La luciferasa es la proteína responsable de la luminiscencia de las luciérnagas. La planta transgénica originada a partir de estas células brillaba en la oscuridad, lo que demostraba inequívocamente que habían incorporado en su genoma el gen de la luciferasa. El método funcionaba, pero, a pesar de su belleza y espectacularidad, esta planta no servía de mucho. La aparición de plantas transgénicas con propiedades útiles no se hizo esperar.



Una de las principales pesadillas de los agricultores son las plagas que pueden arruinar las cosechas. La bacteria *Bacillus thuringiensis* (Bt) produce una toxina que se activa en el intestino de los insectos destrozándolo. Las plantas transgénicas Bt poseen el gen de la toxina bacteriana, de forma que el insecto que las pica muere instantáneamente. Los cultivos Bt son respetuosos con el medio ambiente, pues evitan el empleo masivo de pesticidas. Además, la toxina es altamente específica de insectos, ya que solo se activa en su intestino alcalino, y es totalmente inocua para animales, incluyendo la especie humana.

El método tiene dos ventajas adicionales sobre el uso de insecticidas convencionales: sólo los insectos que atacan el cultivo están expuestos a la toxina, y, además, todas las células de la planta, incluidas las de la raíz, la producen, por lo que los bichos que se alimentan de raíces también mueren. Por el contrario, los pesticidas tradicionales sólo se pueden aplicar al tallo y a las hojas. Los cultivos Bt han reducido un 37% el uso de insecticidas, aumentando su rendimiento un 22%, con lo que los agricultores incrementron sus beneficios un 68%.



Las plantas transgénicas Bt *son resistentes a insectos*

Además de las plagas, otro de los problemas con que se encuentra el agricultor son las malas hierbas. Normalmente se utilizan diferentes herbicidas que no dañan el cultivo, pero que son tóxicos para cada tipo de mala hierba. La multinacional estadounidense Monsanto, líder mundial en ingeniería genética de semillas y en la producción de herbicidas, desarrolló uno de amplio espectro, el glifosato, comercializado con el nombre de *Roundup,* capaz de acabar con casi cualquier tipo de planta, excepto aquellas que habían sido modificadas genéticamente, las *Roundup Ready*, resistentes a glifosato. La primera planta *Roundup Ready* fue la soja, obtenida en 1996. Después le siguieron el maíz, la alfalfa, el algodón, etc. La jugada era redonda. Monsanto no sólo vendía el herbicida, sino también las plantas resistentes. Además las plantas modificadas no producían semillas viables, con lo que el agricultor tenía que comprar cada año nuevas semillas.

Maíz resistente a herbicidas (glifosato)

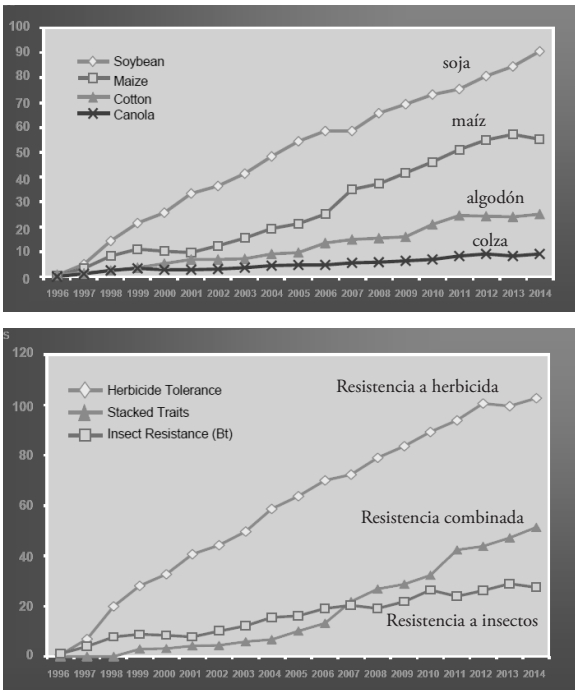
Las ventajas eran dobles: por una parte se reducía considerablemente el uso de herbicidas, y además *Roundup* era de baja toxicidad. No obstante, Monsanto fue declarada en el año 2007 culpable de publicidad engañosa por presentar al *Roundup* como biodegradable y alegar que el suelo permanecía limpio después de su uso.

Como vemos, Monsanto no tenía nada de santo, se había hecho famosa produciendo DTT, insecticida hoy prohibido, y el "agente naranja", utilizado por los americanos en la guerra del Vietnam y responsable de la muerte de cientos de miles de personas y de la destrucción de millones de hectáreas de selva. Todo esto, junto con algunos sobornos a gobiernos, han convertido a Monsanto en el blanco favorito de las críticas de los grupos ecologistas,

enemigos acérrimos de los cultivos transgénicos. En cualquier caso, la patente del glifosato expiró en el año 2000, y la multinacional farmacéutica Bayer ha anunciado que va a comprar Monsanto por 60.000 millones de dólares.

En una exhaustiva revisión de estudios científicos publicados desde hace 30 años, la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos ha concluido que las plantas transgénicas son indiferenciables del resto y que no hay ninguna prueba de que tengan un impacto negativo en la salud de las personas. De hecho, las plantas transgénicas son más seguras que las convencionales, al estar sometidas a controles mucho más estrictos. Tampoco se han encontrado pruebas concluyentes de que las plantas transgénicas causen problemas medioambientales.

La fuerte resistencia que ha impedido la aprobación de los cultivos transgénicos en muchos paises, sobre todo en Europa, está basada más en cuestiones políticas que científicas, en la desinformación y el miedo a lo desconocido, desaprovechando gran parte de su potencial tecnológico para la resolución de problemas sociales, como la pobreza y el hambre en los países menos desarrollados.

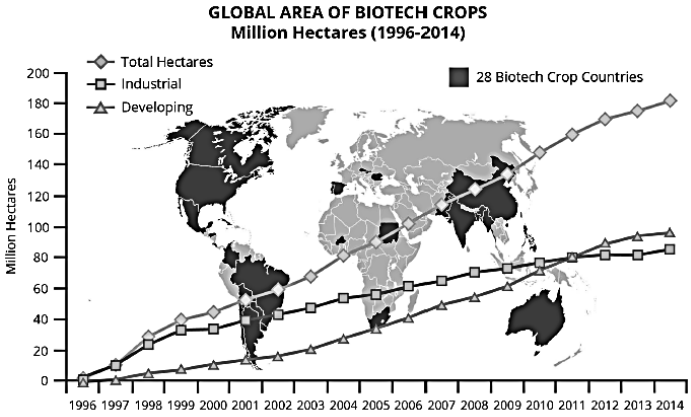


Cultivos transgénicos en millones de hectáreas desde 1996 hasta 2014

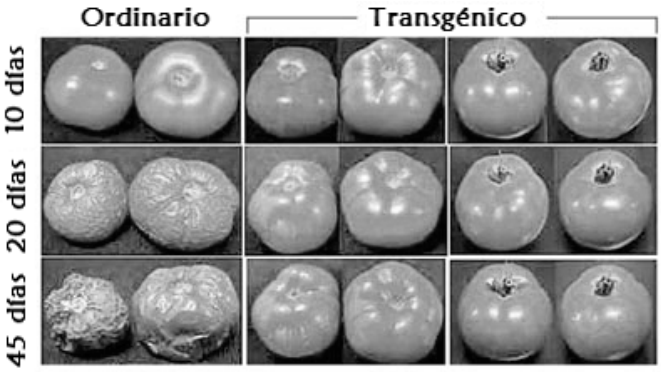
A pesar de todo, los cultivos transgénicos no han hecho más que crecer desde su aparición en 1996. Las mayores extensiones corresponden a los cultivos de soja, seguidos de los de maíz, algodón y colza. Las propiedades más comunes de los cultivos transgénicos son: la resistencia a herbicidas (*Roundup Ready*) y la resistencia a plagas (Bt). En el año 2014, 18 millones de granjeros en 28 países plantaron más de 181 millones de hectáreas de cultivos transgénicos, un 4% más que el año anterior. Sin embargo, la distribución geográfica de estos cultivos es muy desigual. El 87% está en América, sobre todo en Estados Unidos (73 millones de hectáreas), donde el 92% del maíz, el 94% de la soja y el 94% del algodón es transgénico. Le sigue Brasil (42 millones), Argentina (24 millones) y Canadá (11 millones). En Asia está el 11% de los cultivos transgénicos, con India (11 millones) y China (4 millones) y el 2% restante en África.

En Europa los cultivos transgénicos son prácticamente inexistentes, a excepción de España, Portugal, República Checa, Eslovaquia y Rumanía. A la cabeza, con gran diferencia, se encuentra España, con 100 mil hectáreas, todas ellas de maíz Bt resistente a plagas y destinado a piensos animales, que se cultiva principalmente en Aragón y Cataluña.

Pero, además de la resistencia a plagas y herbicidas, se han obtenido plantas con más de 30 propiedades distintas, tales como: resistencia a sequías, salinidad y heladas, mayor cantidad de nutrientes, producción de biocombustibles, vacunas, anticuerpos, etc.



Países donde se cultivan transgénicos



La imagen muestra tres grupos de tomates. Los tomates ordinarios (extremo derecho) se suavizaron y pudrieron, mientras que la textura de los tomates transgénicos se mantuvo intácta por un lapso de 45 días.

Crédito de la foto: Asis Datta, Subhra Chakraborty, National Institute of Plant Genome Research, New Delhi

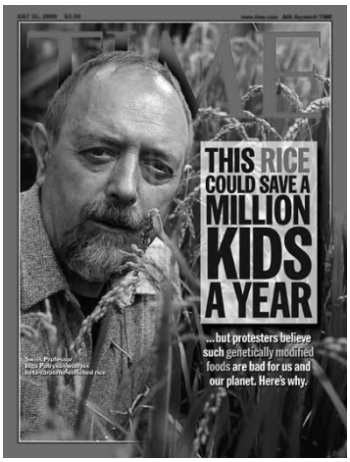
La primera planta transgénica destinada al consumo humano, aprobada por la FDA en 1994, fue el tomate *Flavr Savr* (de *flavor*, sabor y *saver*, preservador), desarrollado por la compañía californiana Calgene.

Como los tomates maduros se estropean durante su traslado y almacenamiento, se recogen verdes y luego se hacen madurar artificialmente con gas etileno. Para resolver este problema se construyeron plantas transgénicas con un inhibidor de la poligalacturonasa, enzima que ablanda el fruto. De esta forma se podían recoger los tomates en su grado óptimo de maduración sin que se ablandaran. Aunque esta idea era buena, el triunfo tecnológico del tomate *Flavr Savr* resultó ser un fracaso comercial, pues no sabía a nada. Calgene no recuperó su inversión, su tomate se dejó de cultivar en 1997 y la compañía fue finalmente comprada por Monsanto.

Entre los cultivos minoritarios se encuentra la "manzana ártica", que no se ennegrece al estar expuesta al aire, o la "patata innata" con menor contenido en precursores de acrilamida, compuesto cancerígeno que se produce cuando se fríen. También hay plantas resistentes a virus, como la papaya resistente al virus de la mancha anular o la ciruela resistente al virus de la sharka, o con propiedades anticancerígenas al poseer antioxidantes, como un tomate morado que tiene antocianina de arándano o la piña rosa con licopeno de mandarina.

El aumento de pacientes con enfermedad celíaca ha dado lugar al crecimiento de la industria de los productos sin gluten, a pesar de ser mucho más caros al estar hechos con trigo tratado para eliminar el gluten y con otras harinas (por ejemplo, de arroz), por lo que su sabor y textura es muy distinta a la de los productos con gluten. En el año 2011, Francisco Barro, investigador del Instituto de Agricultura Sostenible de Córdoba, perteneciente al CSIC, logró obtener una variedad de trigo sin gluten. El pan fabricado con él era prácticamente indistinguible al fabricado con trigo normal. Sin embargo, dadas las restricciones impuestas a los transgénicos en Europa, el CSIC ya ha vendido la licencia para explotar la patente del trigo transgénico a una empresa británica, Plant Bioscience Limited, que posiblemente lo sembrará en Estados Unidos o Argentina y venderán la harina a España a precio de oro.

Pero quizá el cultivo transgénico más controvertido sea el del arroz dorado. La base de la alimentación en muchos países asiáticos es el arroz, que carece de vitamina A. De ahí que en India, Bangladesh, Camboya y Filipinas haya unos 190 millones de niños afectados de deficiencia de vitamina A, produciéndose entre uno y dos millones de muertes y medio millón de cegueras al año. Para paliar este problema, Ingo Potrykus del Instituto Federal Suizo de Tecnología y Peter Beyer de la Universidad de Friburgo (Alemania), desarrollaron un arroz transgénico que contenía beta-caroteno, precursor de la vitamina A. El beta-caroteno, presente en algunos alimentos como la zanahoria, es el responsable de su color naranja, así como del amarillo intenso de este arroz transgénico, de ahí el nombre de arroz dorado.



El proyecto, que fue financiado por la Fundación Rockefeller y por tanto sin ánimo de lucro, se llevó a cabo durante casi dos décadas y culminó en el año 2000. Los grupos ecologistas lo criticaron alegando razones medioambientales y que no producía suficiente vitamina A. En el año 2005 se obtuvo una nueva variedad, arroz dorado 2, que producía 23 veces más beta-caroteno, lo que suponía la mitad de la dieta recomendada con un consumo normal. A pesar de todo, la controversia continúa, pues argumentos no faltan a los críticos: objetan que esto puede

abrir la puerta a otros cultivos transgénicos, que atenta contra la biodiversidad, que se desconocen sus efectos sobre la salud, que la vitamina A se puede obtener de otros productos naturales como zanahorias, espinacas, etc. Lo cierto es que en agosto de 2013 un grupo de eco-terroristas arrasó un cultivo experimental de arroz dorado en Filipinas. Este acto vandálico fue inmediatamente condenado por la comunidad científica en un manifiesto firmado por 109 premios Nobel que publicó la revista *Science*, en el que se criticaba duramente a Greenpeace como responsable de miles de cegueras. A pesar de todo, en Filipinas se están ultimando los requisitos para su inminente comercialización. Sin embargo, el daño ya está hecho y el retraso en su consumo ha costado millones de vidas humanas.

Como vemos, las posibilidades de la ingeniería genética de plantas son ilimitadas, pudiendo, teóricamente, hacer realidad lo que hasta ahora era sinónimo de imposible: "pedir peras al olmo".

Hoy día, la mayor concienciación de la importancia de la alimentación en la salud favorece la aparición de nuevos productos con propiedades supuestamente maravillosas, de nombres exóticos y precios elevadísimos, que se comercializan con la etiqueta de "naturales" y/o "ecológicos". Conviene no olvidar que prácticamente todo lo que comemos está manipulado genéticamente, bien por el método tradicional de selección y cruce o por ingeniería genética, y, por tanto, no es natural, entendiendo por natural lo que se da espontáneamente en la naturaleza. Así pues, nada, o casi nada, es natural. Una excepción son las setas venenosas, que al no comercializarse no están manipuladas genéticamente y crecen espontáneamente en la naturaleza; además son ecológicas, pues crecen en ausencia de insecticidas y fertilizantes. Los productos ecológicos se diferencian de los convencionales, fundamentalmente, en su mayor precio, ya que su cultivo es más arriesgado y sus cosechas son menos productivas.

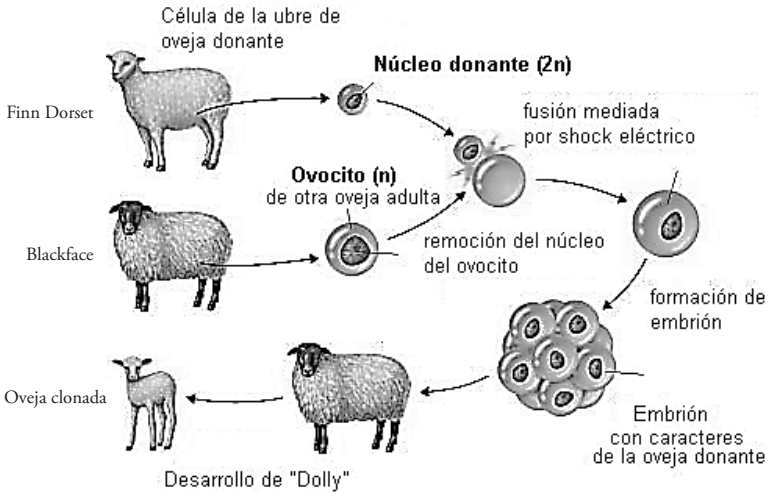
Animales transgénicos

La oveja Dolly, sin duda la oveja más mediática que ha existido, fue el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta. Obtenida en 1996 en el Instituto Roslin de Edimburgo por Ian Wilmut, se convirtió en uno de los grandes logros de la ciencia.

Dolly en la portada del TIME del 10 de marzo de 1997

Dolly con Ian Wilmut

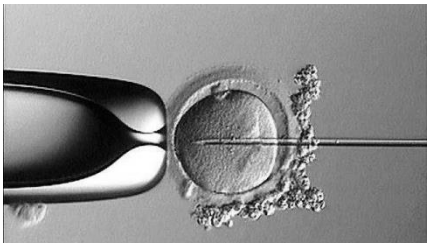
Su importancia radica en que su material genético procedía de una célula adulta obtenida de la ubre de una oveja de raza Finn Dorset (blanca). El núcleo de esta célula se fusionó a un óvulo no fecundado de oveja de raza Blackface (cara negra), a la que previamente se le había extraído su propio núcleo. El embrión, una vez desarrollado, se implantó en el útero de otra oveja de cara negra, que hacía de madre de alquiler y que dio a luz a Dolly, que tenía la cara blanca, pues su dotación genética era la de la oveja donante. Aunque parece sencillo, en realidad no lo fue, pues de 277 fusiones celulares se desarrollaron 29 embriones tempranos, que se implantaron a 13 madres de alquiler, pero solamente un embarazo llegó a término. Dolly llevó una vida apacible llena de mimos y tuvo seis hijos, aunque murió prematuramente a los 6 años, cuando el promedio de una oveja Finn Dorset es de 12 años. Se cree, aunque es difícil probarlo, que genéticamente hablando, Dolly nació con 6 años, ya que fue clonada a partir de la célula de una oveja de esa edad, y por tanto vivió el tiempo que cabría esperar para una oveja de su raza. Su cuerpo disecado se conserva en el Museo Nacional de Escocia en Edimburgo.



Así se hizo Dolly

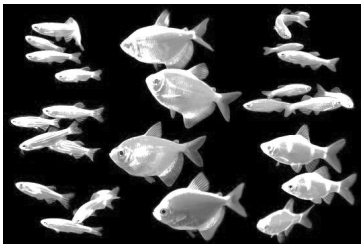
En realidad Dolly no era un animal transgénico, sino clónico. Todo el genoma de la oveja donante se había trasplantado a la célula receptora, obteniéndose un animal idéntico al original. En lugar de animales idénticos, es mucho más interesante obtener animales transgénicos, introduciendo genes distintos a los suyos que aportarían propiedades distintas.

El primer animal transgénico que se obtuvo fue un ratón. El gen de la hormona de crecimiento se microinyectó en un óvulo fecundado y los embriones resultantes se implantaron en el útero de un ratón hembra. Al término del embarazo se obtuvieron 21 ratones, de los cuales 6 eran gigantes. El gen se integraba al azar, generalmente en varias copias en un mismo sitio del cromosoma donde permanecía estable, de forma que se transmitía a las siguientes generaciones de ratones. Sin embargo, casi nunca el gen microinyectado se integraba en el genoma del ratón o se integraba donde no debía y era imposible predecir sus consecuencias y por tanto la probabilidad de éxito era bajísima.



Microinyección de óvulo

Mejores resultados se obtenían, si en lugar de introducir un gen externo se sustituía un gen propio por otro modificado, generalmente inactivo. Esta técnica se lleva a cabo rutinariamente en ratones en los laboratorios. Estos ratones, llamados *knock-out* (KO) por tener inactivado uno de sus genes, son animales de experimentación ampliamente utilizados. Inactivando un gen y estudiando las diferencias que presentan los ratones KO respecto a los normales, los investigadores pueden inferir la función de ese gen. Dado que el genoma del ratón es muy parecido al humano, los ratones KO han sido especialmente útiles en el estudio de enfermedades, tales como: distintos tipos de cáncer, obesidad, envejecimiento y Parkinson, en los que se pueden probar y desarrollar fármacos y ensayar nuevas terapias.



GloFish

El *GloFish* fue el primer animal transgénico aprobado por la FDA para su comercialización, en el año 2003. Se trataba de un pez cebra que tenía un gen de una medusa que lo hacía fluorescente. Como la fluorescencia podía ser de distintos colores, daba un divertido toque de color a los acuarios. Además los *GloFish* podían servir de biosensores, pues el fluoróforo se activaba en presencia de algunos agentes como: estrógenos, hidrocarburos o metales pesados, de forma que el cambio de color del *GloFish* nos indicaba que el agua presentaba altos índices de contaminación de residuos industriales. Su principal inconveniente es que no era comestible.

Salmones AquAdvantage y normal ambos de 18 meses

El primer animal transgénico apto para el consumo humano fue aprobado en el año 2015. Se trataba del salmón *AquAdvantage* que alcanzaba el doble del tamaño y el triple de peso de un salmón normal en año y medio, en lugar de tres años. Esto era debido a que tenía, además del gen de la hormona de crecimiento, el gen de una proteína anti-congelante, que permitía su crecimiento en los meses fríos de otoño e invierno.

Gracias a este ingenioso truco, el salmón *AquAdvantage* conseguía mantener el crecimiento durante todo el año.

Hay muchos otros animales transgénicos, bien aprobados o a punto de ser aprobados, como es el caso de los animales utilizados como biorreactores para la obtención de proteínas con aplicaciones terapéuticas. En estas "granjas farmacéuticas" o "granjas moleculares" se crían ovejas, cabras o vacas, cuya leche contiene factores de coagulación para hemofílicos, inhibidores de proteasas para el tratamiento de enfisemas y fibrosis quística, calcitonina, para el tratamiento de osteoporosis, hormona de crecimiento, insulina, etc.

Algunas proteínas humanas obtenidas de la leche de animales transgénicos

Proteína humana	*Aplicación médica*	*Gen origen del promotor*	*Animal transgénico*
Antitripsina α-1	Inhibidor de proteasa. Tratamiento del enfisema y de la fibrosis cística.	Gen de la β-lactoglobina de oveja	Oveja
Antitrombina III	Proteína de coagulación sanguínea. Uso en cirugía a corazón abierto.	Gen de la caseína de vaca	Cabra
Factor IX	Proteína de coagulación sanguínea. Tratamiento de la hemofilia B.	Gen de la β-lactoglobina de oveja	Oveja
Lactoferrina	Proteína de transporte de hierro. Aditivo en nutrición infantil.	Gen de la α-S-caseína de vaca	Vaca
Proteína C	Anticoagulante. Tratamiento de la hemofilia y uso en cirugía.	Gen de la proteína ácida del suero lácteo de ratón	Cerdo
Activador del plasminógeno de tejido	Disolución de coágulos en sangre. Tratamiento de ataques cardíacos.	Gen de la proteína ácida del suero lácteo de ratón	Cabra

En febrero de 2009, la FDA aprobó el empleo de una cabra transgénica para la producción de la proteína recombinante humana α-antitrombina, que actúa como anticoagulante. El objetivo es el tratamiento de personas con deficiencia en α-antitrombina, que tienen alto riesgo de sufrir trombos en operaciones quirúrgicas o durante el parto.

Los animales transgénicos tienen también aplicación en la producción ganadera. Así, se han desarrollado vacas que producen más leche, ovejas que producen más lana o animales con valores añadidos nutricionales, como por ejemplo, con altos niveles de omega-3 en la leche o con mayor resistencia a enfermedades (mastitis, vacas locas).

La modificación genética se ha extendido también a otras especies como: gusanos de seda que producen colágeno u orugas que sintetizan espidroína, que es la proteína responsable del hilo de las arañas, la fibra más resistente y ligera que existe, utilizada para la fabricación de paracaídas y chalecos antibalas.

También se han obtenido mosquitos que dan crías inviables, que al soltarlos en la naturaleza son utilizados para combatir plagas y evitar la transmisión de enfermedades como: el dengue, el zika o la malaria.

La última bucarda, Celia, en el Centro de Visitantes del Parque Nacional de Ordesa

Otra de las aplicaciones de esta tecnología es la recuperación de especies extinguidas o casi extinguidas, como el caso de Celia, la última bucarda (cabra pirenaica) que quedaba viva cuando en el año 2000 el desprendimiento de un árbol en el Parque Nacional de Ordesa terminó con su vida. Afortunadamente, un veterinario había tomado muestras del ADN de Celia, y el Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria de Aragón (CITA) fue capaz de clonar en el año 2003 el animal extinguido, aunque murió a las pocas horas de nacer por una malformación pulmonar. El CITA ha hecho un segundo intento, pero no se ha conseguido llevar a término ninguna gestación.

Hwang Woo-suk

Otro de los animales cuya recuperación se ha intentado es el mamut, extinguido hace casi 4.000 años. El controvertido científico surcoreano Hwang Woo-suk había clonado un perro en el año 2005, por lo que se le consideraba un pionero de las células madre. Posteriormente publicó que había conseguido clonar embriones humanos, pero se descubrió que había falsificado los resultados y fue expulsado de su Universidad.

Su propósito ahora es clonar un mamut. Para ello usa muestras de tejido de mamut congelado encontrado en el noroeste de Siberia. Por un procedimiento análogo al empleado con Dolly, introduciría su ADN en óvulos de una elefanta india actual. Los óvulos se implantarían en el útero de la elefanta, que gestaría al mamut durante 22 meses.

Mamut bebé encontrado en Siberia

Pero no es el único, Akira Iritani, de la Universidad de Kioto, ha anunciado que los planes para la clonación de un mamut están ya avanzados en su laboratorio en Japón y que es posible que próximamente nazca la primera cría de mamut de una elefanta africana.

La comunidad científica se muestra escéptica ante estos casos, dada la dificultad de obtener íntegro el ADN de partida.

Terapia génica

A David Vetter su madre nunca le dio un beso. Nada más nacer fue trasladado a una incubadora estéril en el Hospital Infantil de Texas, donde todo contacto con el exterior se hacía a través de guantes de látex. De hecho tuvo que ser bautizado con agua bendita estéril (la bendición al parecer no eliminaba los microorganismos).

David padecía una enfermedad hereditaria llamada inmunodeficiencia combinada grave y era incapaz de generar células B y T, responsables de la respuesta inmunológica.

Careciendo de defensas, cualquier infección, por leve que fuera, podía causarle la muerte. Su hermano mayor había fallecido por la misma causa, por lo que, al estar ya advertidos, al nacer se tomaron medidas preventivas, aislándole en un ambiente sin gérmenes con la esperanza de que el rápido avance de la Medicina encontrara un tratamiento. Al poco de cumplir 12 años le hicieron un trasplante

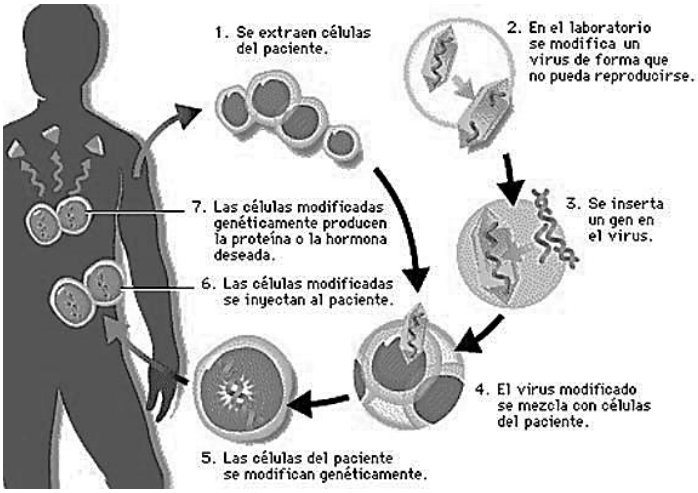
David Vetter, el "niño burbuja"

de médula ósea de su hermana, pero desgraciadamente resultó tener un virus, no detectable en aquella época, que fue la causa de que desarrollara un linfoma maligno. Falleció al año siguiente, en 1984.

Hoy día se ha avanzado mucho en este campo y los trasplantes realizados en los tres primeros meses de vida, incluso antes del nacimiento, tienen un elevado índice de éxito. En estos casos, para curar una enfermedad genética, se trasplantan células sanas de otro individuo, siempre que sea compatible, para restablecer el sistema inmune en el enfermo. Pero la mejor solución sería sustituir en las propias células del paciente el gen defectuoso por el correspondiente gen normal, y así evitar el rechazo. Esto es lo que se conoce con el nombre de terapia génica.

Ashanti DeSilva

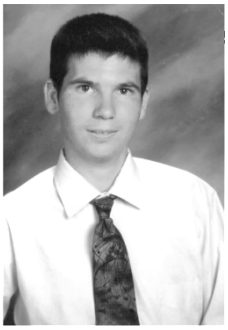
Ashanti DeSilva padecía una enfermedad genética consistente en la ausencia de una enzima, la adenosina desaminasa (ADA). Esta enfermedad produce una severa inmunosupresión, similar a la que padecía David Vetter. Cuando tenía 2 años Ashanti empezó un tratamiento consistente en inyecciones semanales de ADA, pero el efecto era marginal y tenía un elevado coste, 60.000 dólares anuales. Sus padres estaban desolados viendo como su hija se estaba muriendo. Como último recurso recurrieron a una nueva técnica que se ensayaba por primera vez: la terapia génica. El ensayo consistía en introducir un gen ADA normal en las células T enfermas de Ashanti. Para ello se utilizaba un virus cuyo material genético se insertaba en el genoma celular, transportando así el gen normal a las células enfermas. El virus utilizado estaba manipulado genéticamente de forma que había perdido su peligrosidad. Las células T con el gen normal se reintegraban en el torrente circulatorio de Ashanti, restaurando en un 25% su sistema inmune y permitiéndole llevar una vida razonablemente normal. Eso sí, con transfusiones de células transformadas cada 2 meses y un constante suministro de una dosis menor de la enzima ADA.



Terapia génica

Aunque no lo podemos considerar un éxito sin reservas, ya que los tratamientos tenían que continuar, abría esperanzadores caminos a nuevos ensayos, y la prensa, ávida de noticias sensacionalistas, levantó un gran revuelo mediático. Actualmente uno de cada cuatro pacientes con esta enfermedad ha sido tratado con terapia génica, y aunque tienen que seguir recibiendo inyecciones de ADA, sus efectos secundarios son escasos.

Jesse Gelsinger tenía una deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa, que provocaba una enfermedad del hígado, cuyos síntomas incluyen la incapacidad de metabolizar el amonio, subproducto del metabolismo de proteínas. Jesse podía mantener una calidad de vida aceptable con una dieta baja en proteínas y 32 pastillas diarias. Al enterarse de que la Universidad de Pensilvania iba a realizar ensayos clínicos de terapia génica, se ofreció voluntario. En 1999 Gelsinger fue tratado con un vector viral que portaba el gen normal de la enzima. Desgraciadamente, murió cuatro días más tarde como consecuencia de una fuerte respuesta inmune, causada por el vector viral. Naturalmente, esto causó una gran conmoción y supuso un jarro de agua fría para una técnica en la que se habían puesto muchas esperanzas. La terapia génica fue también cuestionada cuando algunos niños some-



Jesse Gelsinger

tidos a estos tratamientos desarrollaron leucemia. Las pruebas clínicas se interrumpieron temporalmente en el año 2002, reanudándose posteriormente con una regulación más estricta.

Actualmente, el principal objetivo de la terapia génica es el tratamiento del cáncer. Una de las líneas de investigación es la de marcar genéticamente a las células tumorales para que el organismo las reconozca como extrañas y pueda luchar contra ellas, estimulando la respuesta inmune. Otras estrategias que se siguen en la actualidad son: inactivar genes que originan tumores (los llamados oncogenes), introducir genes supresores de tumores, introducir genes suicidas que destruyen a la propia célula tumoral que los aloja, o introducir genes que aumenten sensibilidad a fármacos.

Podemos considerar hoy día la terapia génica como una técnica experimental. Hasta el año 2015, se habían realizado o aprobado más de 2 mil ensayos clínicos, dirigidos contra el cáncer (64.2%), o enfermedades causadas por un solo gen defectuoso (9.2%). Estados Unidos es el país donde más ensayos clínicos se han llevado a cabo (1.359), seguido de Gran Bretaña (206) y Alemania (84). A pesar de todo, la técnica no está del todo puesta a punto y presenta numerosas dificultades y eventualmente algunos fracasos. La edición de genes (CRISPR) se presenta como una buena alternativa y es de esperar que en un futuro no muy lejano sustituya a la terapia génica.

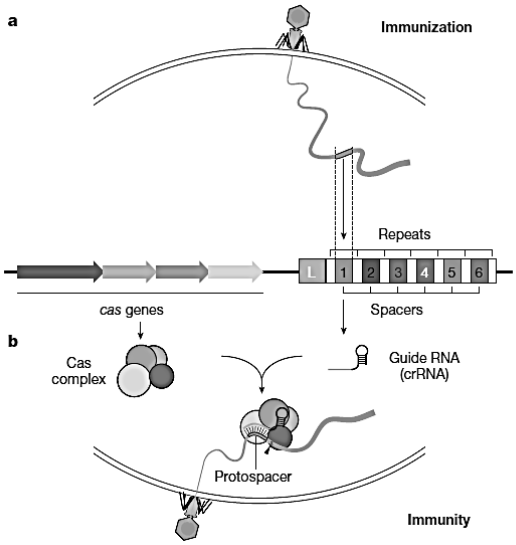
CRISPR, la edición de genes

De igual forma que con un programa adecuado podemos editar un texto en un ordenador, poniendo, quitando o cambiando palabras, también podemos editar el material genético. En los dos o tres últimos años se ha desarrollado una técnica que permite hacer esto de una manera fácil y eficaz, de forma que podemos modificar un gen para que pueda ser utilizado en terapia génica, aunque también se puede utilizar para obtener ratones KO, y para manipular genes empleados en ingeniería genética de plantas o animales.

Esta historia empezó en 1993 en las salinas de Santa Pola (Alicante) cuando un joven científico, Francisco Mojica, estaba haciendo su tesis doctoral sobre una extraña bacteria, *Haloferax mediterranei*, que vivía en unas condiciones de salinidad extrema. Al secuenciar su genoma, Mojica encontró algo que le llamó la atención: unas secuencias repetidas que estaban separadas por unas secuencias

Francisco Mojica

espaciadoras. A estas secuencias las llamó CRISPR por sus siglas en inglés de "Repeticiones Cortas Agrupadas Interrumpidas Regularmente". Años más tarde, ya profesor de la Universidad de Alicante, quiso profundizar sobre esto, pero le denegaron la financiación del proyecto, aduciendo falta de interés. Al carecer de dinero no tuvo más remedio que dedicarse a la bioinformática, que solo requería un ordenador con conexión a internet. Rastreando en las bases de datos encontró que las secuencias espaciadoras correspondían a secuencias de virus. Con una tremenda intuición, postuló que se podía tratar de un mecanismo de defensa bacteriano frente a infecciones virales, análogo a nuestro sistema inmunológico.



Mecanismo CRISPR-Cas9

Posteriormente se demostró que esto era cierto. Cuando un virus infectaba a una bacteria, ésta almacenaba en el sitio CRISPR un pequeño fragmento de su genoma, añadiendo una secuencia espaciadora más, de esta forma quedaba inmunizada contra ese virus, como si de una vacuna se tratara. Cuando ese virus infectaba nuevamente la bacteria, la secuencia almacenada en el CRISPR guiaba unas proteínas llamadas Cas al genoma del virus invasor. Estas proteínas cortaban su ADN, destruyendo el virus.

Aunque este mecanismo, llamado CRISPR-Cas9, es completamente distinto al de nuestro sistema inmunológico, el efecto es similar.

En el año 2012, la norteamericana Jennifer Doudna junto con la francesa Emmanuelle Charpentier se dieron cuenta de la potencialidad de este mecanismo y tras caracterizar todos los componentes del sistema lo reprodujeron en el laboratorio. Este sistema permite agregar, eliminar o cambiar secuencias específicas, así como regular su expresión. Doudna y Charpentier lo aplicaron por vez primera a un cultivo de células humanas, aunque también se ha utilizado en líneas celulares de ratón, bacterias y pez cebra.

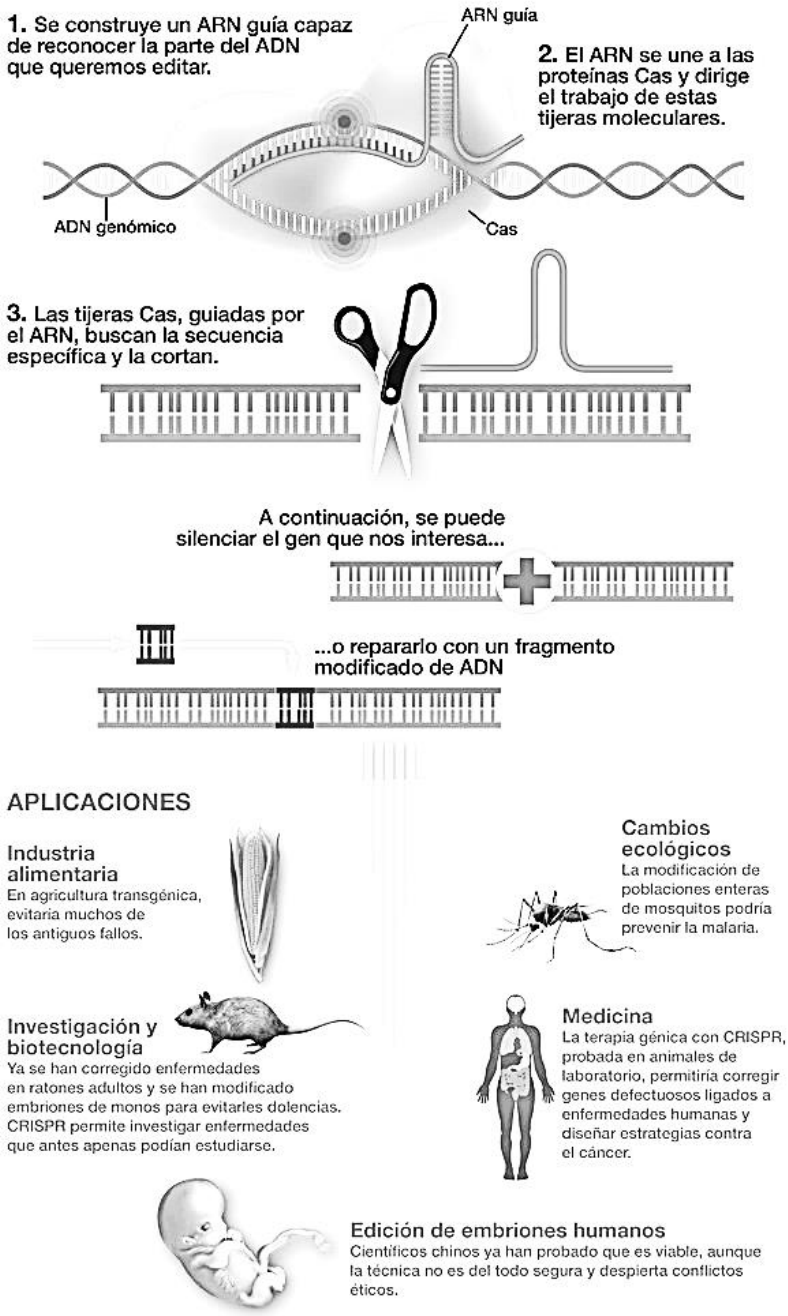
Emmanuelle Charpentier

Jennifer Doudna

En el sistema CRISPR-Cas9 las secuencias CRISPR actúan como guía dirigiendo la proteína Cas9 al sitio que queremos modificar. La proteína Cas9 es la encargada de cortar al ADN, que una vez roto, se puede reparar por distintos mecanismos e introducir la modificación deseada.

Este método, bueno, bonito y barato, ha desbancado todas las técnicas anteriores de edición de genomas y está revolucionando el campo de la Biología. El investigador no tiene más que decidir qué cambios quiere introducir en una secuencia determinada, y varias casas comerciales (*Editas Medicine, Intelia Therapeutics o CRISPR Therapeutics*) sintetizan la guía y le suministran el resto de los componentes del sistema CRISPR-Cas9 por el módico precio de unos 30 dólares.

En terapia génica, los componentes del sistema se pueden introducir en un tejido o en células extraídas del cuerpo que luego, una vez modificadas, se pueden reimplantar como vimos anteriormente en el caso de Ashanti DeSilva. Pero además, el método es también aplicable a células vegetales, pudiendo modificarse


1. Se construye un ARN guía capaz de reconocer la parte del ADN que queremos editar.
ARN guía
2. El ARN se une a las proteínas Cas y dirige el trabajo de estas tijeras moleculares.
ADN genómico
Cas
3. Las tijeras Cas, guiadas por el ARN, buscan la secuencia específica y la cortan.
A continuación, se puede silenciar el gen que nos interesa...
...o repararlo con un fragmento modificado de ADN
APLICACIONES
Industria alimentaria
En agricultura transgénica, evitaría muchos de los antiguos fallos.
Cambios ecológicos
La modificación de poblaciones enteras de mosquitos podría prevenir la malaria.
Investigación y biotecnología
Ya se han corregido enfermedades en ratones adultos y se han modificado embriones de monos para evitarles dolencias. CRISPR permite investigar enfermedades que antes apenas podían estudiarse.
Medicina
La terapia génica con CRISPR, probada en animales de laboratorio, permitiría corregir genes defectuosos ligados a enfermedades humanas y diseñar estrategias contra el cáncer.
Edición de embriones humanos
Científicos chinos ya han probado que es viable, aunque la técnica no es del todo segura y despierta conflictos éticos.

cultivos, y a células animales, con aplicaciones en ganadería. De hecho, mediante esta tecnología se han obtenido cerdos enanos, toros sin cuernos, cabras resistentes a enfermedades, así como variedades de trigo y arroz resistentes a plagas y naranjas enriquecidas en vitaminas.

En el caso de embriones humanos, esta técnica no está exenta de polémica por sus implicaciones éticas. En 2015, Junjiu Huang, investigador de la Universidad china de Sun Yat-sen, intentó, en embriones humanos no viables, obtenidos de clínicas de fertilidad, modificar el gen de la beta-globina, implicado en la beta-talasemia (una enfermedad grave de la sangre). El resultado no fue del todo satisfactorio. Si bien funcionó en algunos casos, en otros se produjeron mutaciones inesperadas y en algunos embriones el gen estaba reparado en unas células pero no en otras. Esto ha dividido la comunidad científica. Mientras unos ven, mejorando la técnica, una manera de corregir defectos genéticos, otros muestran su preocupación de que la técnica se pueda utilizar con fines eugenésicos, alterando genes no implicados en enfermedades graves. En cualquier caso, Huang ha interrumpido sus ensayos.

Dada la enorme transcendencia de esta tecnología, el reconocimiento no se ha hecho esperar. Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier han obtenido numerosos premios, entre otros el premio Princesa de Asturias en el año 2015 y el premio Breakthrough de Ciencias de la Vida, dotado con 3 millones de dólares para cada una. Corren rumores que pueden ser futuros premios Nobel.

Nota Biográfica

José Miguel Hermoso Núñez es Catedrático de Genética de la Universidad Autónoma de Madrid donde impartió clases de Genética Molecular durante treinta y cinco años. Hizo su tesis doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) bajo la dirección de Margarita Salas y realizó una estancia posdoctoral de tres años en el grupo de Severo Ochoa en el Departamento de Bioquímica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York. Posteriormente se trasladó al Departamento de Biología Molecular de la Universidad de Edimburgo donde permaneció dos años. De vuelta a España se incorporó al Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, donde compaginó la investigación en el grupo de Margarita Salas con la docencia hasta su jubilación en el año 2015. Ha dirigido siete tesis doctorales y publicado más de cincuenta trabajos en revistas científicas internacionales.