

TEMA

2

Aplicaciones de la genética molecular: la ingeniería genética

Seguramente has oído hablar de la clonación de la oveja Dolly y de la manipulación del ADN de los organismos para provecho del ser humano. ¿Te has puesto a pensar qué consecuencias positivas y negativas pueden tener estas prácticas para la humanidad y para el ambiente?

1. ¿QUÉ ES LA INGENIERÍA GENÉTICA?

La ingeniería genética es una ciencia nueva que se encarga del aislamiento, multiplicación y modificación de genes para su estudio y aprovechamiento. Mediante las técnicas usadas en ingeniería genética es posible:

- **Localizar, extraer y purificar** un gen o, si esto es difícil, sencillamente fabricarlo.
- **Clonar** un gen, es decir, hacer un gran número de copias.
- **Transferir** un gen a un organismo.
- **Utilizar** un gen para producir la proteína que codifica.

En la actualidad, existen máquinas automáticas que pueden hallar la secuencia completa de los aminoácidos de una proteína. Una vez se tiene la secuencia de aminoácidos, es fácil determinar el orden de los nucleótidos del ADN: basta con consultar la tabla de traducción del código genético. También existen máquinas que fabrican cadenas de ADN enlazando los nucleótidos en el orden deseado.

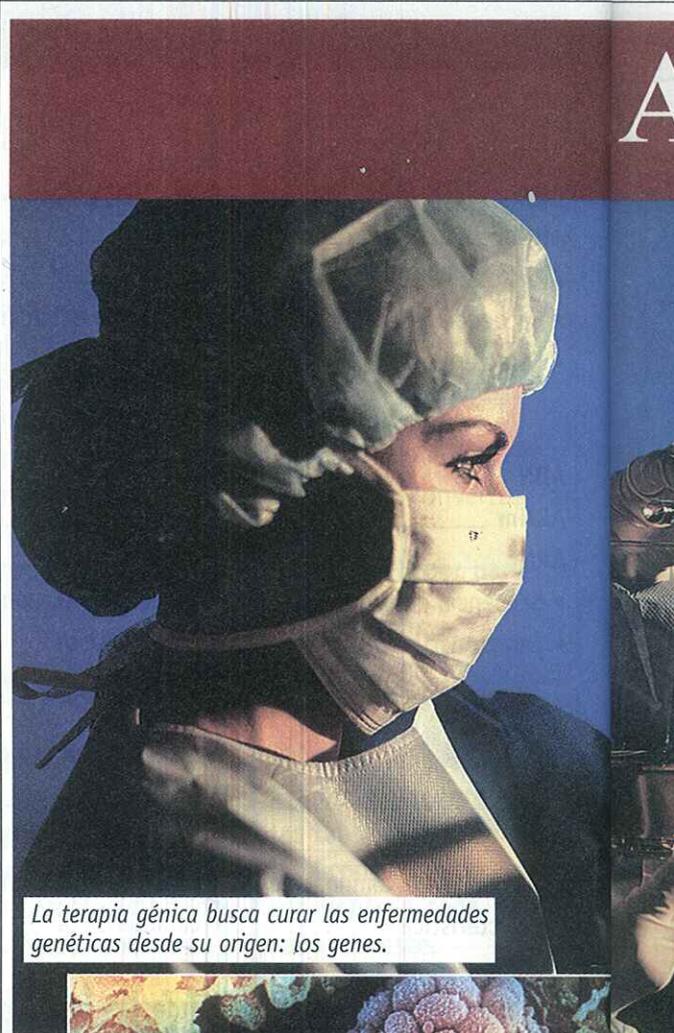
Por tanto, es relativamente sencillo, a partir de una proteína, fabricar en el laboratorio el gen capaz de producirla.

La manipulación de la información genética de los organismos, incluyendo la del ser humano, ha sido aplicada en la **salud**, en la **producción agrícola y animal** y en el **Proyecto Genoma Humano**. Veamos en qué consisten estas aplicaciones.



Fig. 1 El nacimiento de Dolly, la oveja clonada, fue un suceso mundial.

La PCR se utiliza para hacer muchas copias de un fragmento de ADN.



La terapia génica busca curar las enfermedades genéticas desde su origen: los genes.



Se conocen unas 3.000 enfermedades genéticas en los humanos, relacionadas con la deficiencia o alteración de un solo gen. El 2% de los recién nacidos sufre alguna de estas enfermedades. En la actualidad, se investigan dos técnicas de ingeniería genética relacionadas con el tratamiento de estas enfermedades: la terapia génica y la fabricación de sustancias humanas por otros organismos

Aplicaciones en la salud

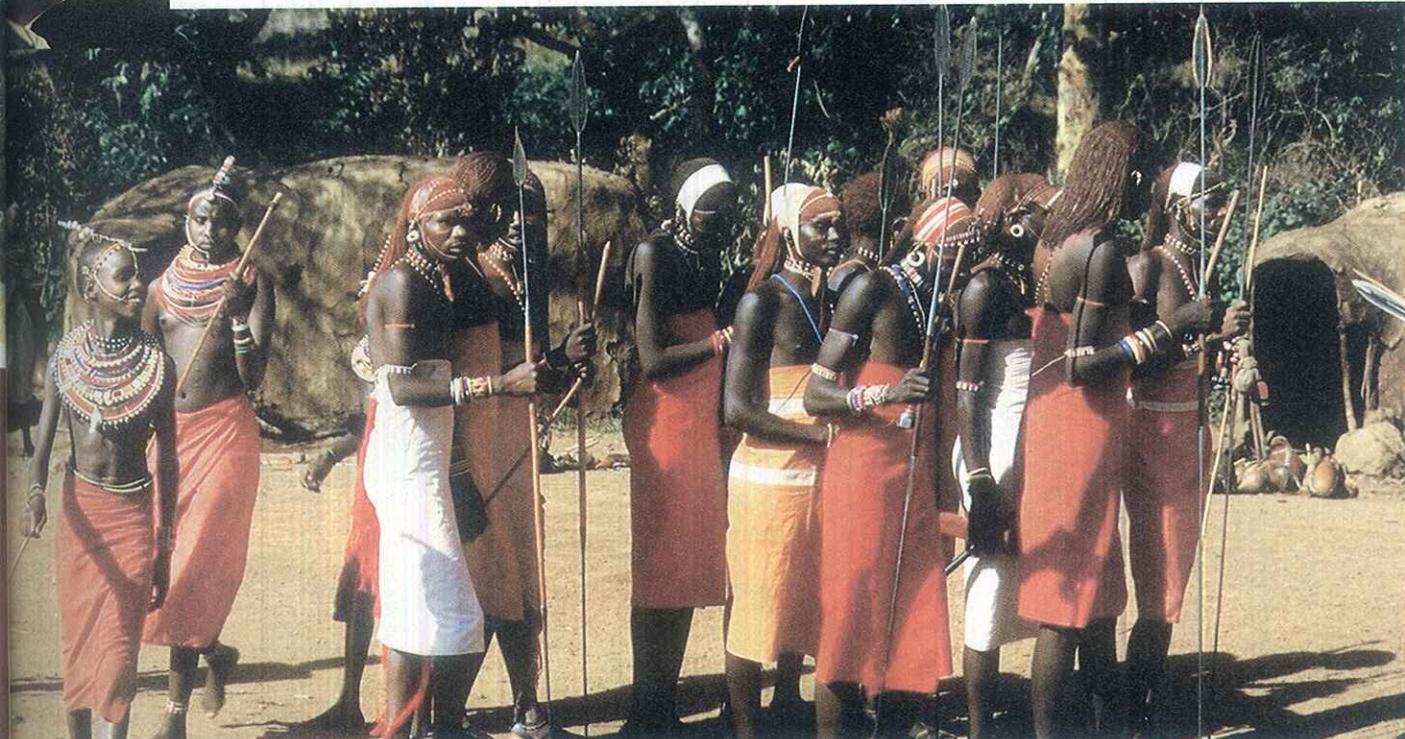
TERAPIA GÉNICA, ¿la medicina del futuro?

La terapia génica es una técnica en desarrollo, que consiste en la introducción de genes en las células de un ser humano con el fin de curar, aliviar o prevenir el desarrollo de una enfermedad. En otras palabras, se trata de remplazar un gen defectuoso por un gen normal, mediante la acción de **virus transportadores**. La terapia génica puede aplicarse a células somáticas o sexuales. En el primer caso sólo causarán efecto en el individuo que recibe el tratamiento. En el segundo caso, las modificaciones introducidas con los nuevos genes pasarían a la descendencia. Las principales líneas de investigación de la terapia génica van dirigidas a combatir enfermedades como el cáncer o el sida, o las que son producidas por un solo gen defectuoso, tales como la hemofilia o la talasemia. Las enfermedades que tienen una herencia compleja en la cual intervienen varios genes, aún confunden a los científicos y tendrán que esperar

otras fases de desarrollo de la terapia génica. Entre ellas posiblemente estén la diabetes, la obesidad o la arteriosclerosis.

El medio ideal para administrar la terapia génica sería la vía intravenosa, para que la sangre condujera los virus transportadores hacia las **células blanco** en las que tienen que actuar.

Para lograrlo, los virus transportadores llevarían en su superficie receptores específicos que sólo se unirían a proteínas de las células blanco. Sin embargo, aún existen varias dificultades que hacen de difícil aplicación la terapia génica. Uno de los problemas principales es que todavía no se dispone de un mecanismo seguro para incorporar el gen correcto a las células afectadas. Además, es inevitable pensar en los riesgos que implica la inserción de virus con capacidad de transformar los genes de las células humanas, especialmente por la facilidad con que estos organismos pueden mutar.

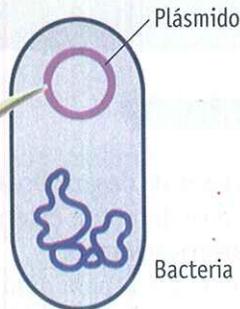


Posiblemente, en un futuro, ciertas enfermedades como la anemia falciforme, frecuente en la población africana, podrá ser curada.

Fabricación de sustancias humanas por otros organismos

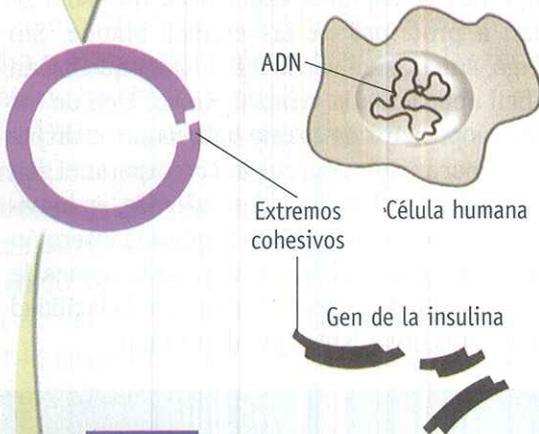
Paso 1

Se aíslan el plásmido y el ADN con el gen humano.



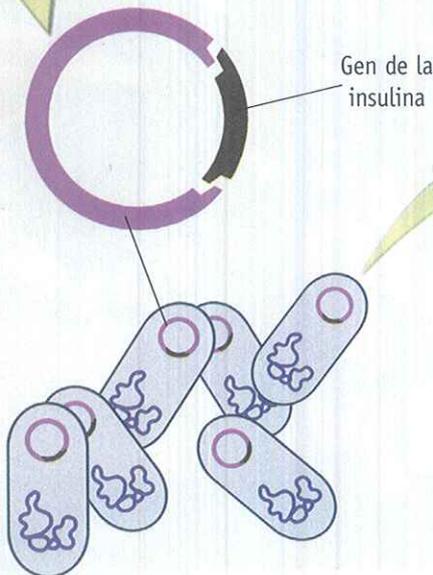
Paso 2

Se crean extremos que sean complementarios o **cohesivos** mediante una enzima que realiza el mismo corte en ambos ADN.



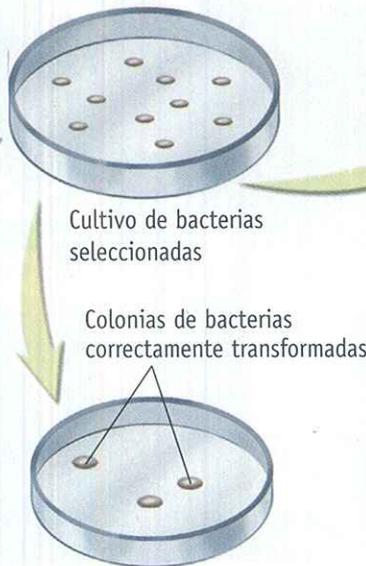
Paso 3

El gen humano se une al plásmido por los extremos cohesivos. Los plásmidos modificados se insertan en bacterias.



Paso 4

Se seleccionan las bacterias correctamente modificadas.



Paso 5

Las bacterias producen múltiples copias de la proteína deseada, en este caso la insulina.



Ante las dificultades de la terapia génica, muchas veces se opta por transferir un gen humano normal a una bacteria, obtener la sustancia requerida a partir de ella y luego inyectarla en el enfermo. De esta forma se pueden fabricar, con relativa facilidad y a bajo costo, proteínas que algunas personas no pueden sintetizar. El mecanismo es similar al de la terapia génica: se insertan los genes utilizando virus portadores, pero las células blanco son una colonia de bacterias en una caja de Petri y no las células del paciente, con riesgos evidentemente menores. Una de las ventajas que presentan las bacterias es la presencia de **plásmidos**, que son moléculas de ADN, pequeñas y circulares, separadas del cromosoma principal, fáciles de manipular y alterar. Una vez modificada, la bacteria se reproduce y genera muchas copias del gen deseado. En la figura se muestra cómo se efectúa este proceso.

En la actualidad se sintetizan de esta forma la insulina, la hormona del crecimiento y el factor de coagulación, ausente en hemofílicos. Adicionalmente se fabrica el interferón (IFN), que es de origen animal pero que se utiliza en humanos en el tratamiento de enfermedades virales como la hepatitis, la gripe, el herpes, la rabia, y en algunos casos el cáncer.

La investigación en microorganismos también busca crear bacterias capaces de transformar biológicamente residuos para ser usados en la depuración de aguas y vertidos industriales, o que produzcan sustancias edulcorantes, aromas, condimentos, aminoácidos, vitaminas, pigmentos, etc.

Método de inserción de un gen humano en un plásmido bacteriano para producir proteínas humanas, como la insulina para diabéticos.

Aplicaciones en la producción agrícola y animal

Los organismos eucariotas, desarrollados a partir de células modificadas genéticamente, se denominan organismos genéticamente modificados (OGM) u organismos transgénicos. La introducción de genes en organismos eucariotas es más difícil que en bacterias, dado que la mayoría no presentan plásmidos y su ADN está menos expuesto. La técnica más utilizada en plantas y animales es el uso de vectores, que son microorganismos o virus que infectan el ADN del hospedero y lo modifican con el gen deseado.

Cultivos genéticamente modificados

Los cultivos genéticamente modificados (CGM) fueron introducidos en el mercado en 1994 y, desde la introducción de los herbicidas químicos hace más de 40 años, han sido el mayor avance tecnológico en la agricultura. Algunas de las posibilidades de modificaciones a los cultivos, muchas de ellas ya existentes, son:

- Plantas resistentes a ciertas plagas o a tratamientos con ciertos herbicidas.
- Frutos con maduración controlada que duran más tiempo. Ya están disponibles en el mercado los tomates larga vida.
- Obtención de variedades de plantas que produzcan algunos de sus propios fertilizantes. Actualmente se trabaja en la inserción en plantas superiores del gen responsable de la fijación de nitrógeno atmosférico por parte de algunas bacterias y cianobacterias. De esta forma las plantas no tendrían que depender del nitrógeno orgánico presente en el suelo, que frecuentemente es escaso.
- Vegetales con un mayor valor nutricional, mayor contenido de proteínas, la inclusión de vitaminas, enzimas, minerales y antioxidantes, modificaciones en el contenido de grasas o mejor sabor. Ya existen variedades transgénicas de trigo más nutritivas.
- Plantas resistentes a las heladas, como ciertas variedades de maíz que han sido modificadas con genes de peces resistentes al frío.
- Cultivos que puedan desarrollarse en suelos secos o salinos.

El vector más utilizado en la modificación genética de plantas es la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*, que en su forma natural infecta a las plantas y provoca tumores. La bacteria inyecta en el hospedero un plásmido que se integra al genoma de la planta. Al modificar el plásmido de la bacteria, es relativamente fácil hacer que esta transmita el gen deseado al ADN de la planta. Este tejido luego se cultivará y se reproducirá para obtener las plantas transgénicas.

Los tomates larga vida fueron genéticamente modificados para retrasar la maduración del fruto.



Llamativa planta de tabaco a la que se le insertó el gen que produce la luminiscencia en luciérnagas.



Los defensores de los CGM afirman que sus beneficios son evidentes: además de aumentar la calidad de vida de las personas, servirían como medio para distribución de vacunas, aliviarían el hambre de los pueblos de países en desarrollo y desaceleraría la degradación del medio ambiente. Afirman también que los CGM podrían ser accesibles a una mayor cantidad de personas, porque debido a los múltiples beneficios mencionados anteriormente, su producción sería menos costosa. Sin embargo, también hay escépticos que no ignoran que la investigación en los CGM está en manos de grandes empresas químicas y farmacéuticas cuyo principal interés es aumentar sus ingresos económicos, por lo que, aseguran, es utópico pensar que sus productos se distribuyan a bajos precios y a toda la población.

Uso en la producción animal

En animales, la modificación genética es más complicada que en plantas, dado que aún no es posible obtener un animal completo a partir de un tejido. Se requiere, por tanto, infectar células madres embrionarias para que todo el organismo presente la modificación genética. Esto se realiza por la inserción, mediante un vector viral o microinyecciones, de un plásmido que se integra en el genotipo de la célula. En mamíferos, la célula se inserta en el útero de una hembra, mientras que en ovíparos se modifica el embrión dentro del huevo. En otro proceso llamado clonación se transfiere todo el núcleo de la célula madre a un óvulo sin núcleo que actúa como receptor. A partir de este óvulo se desarrolla un nuevo individuo. Algunos de los resultados o perspectivas interesantes para animales transgénicos son:

- Animales con características mejoradas: ya se han obtenido carpas y salmones resistentes al frío y ratones de mayor tamaño por adición repetida del gen de la hormona del crecimiento.
- Sustancias que aumenten la velocidad de desarrollo de los animales de granja.
- Animales más resistentes a las infecciones, y vacunas contra las enfermedades del ganado: ya se logró producir en una vaca la resistencia a la mastitis.
- Animales para experimentación médica portadores de genes humanos.



Ratón normal y ratón modificado con el gen de la hormona del crecimiento.

Fotografía de Scott Bauer, ARS/USDA.



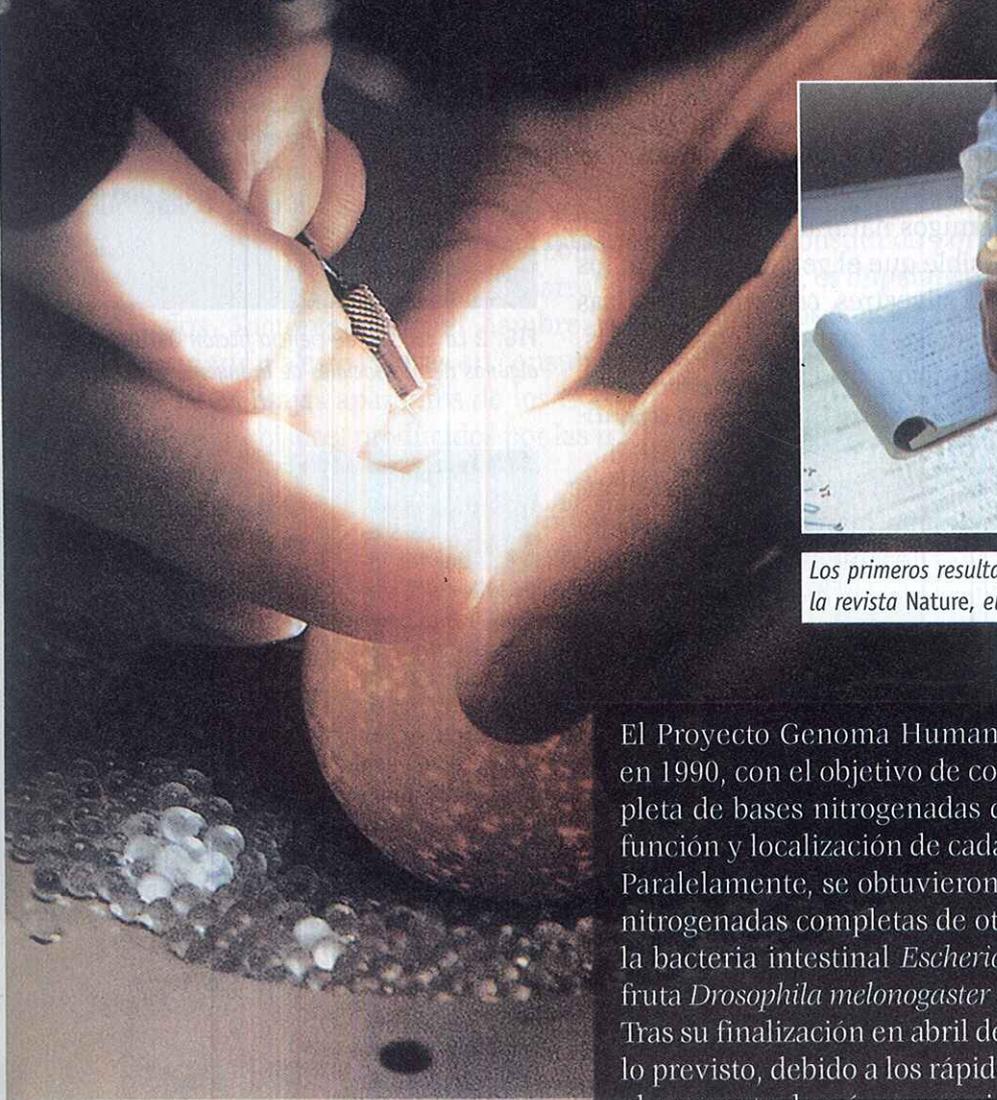
Vaca transgénica resistente a la mastitis, nacida en marzo de 2000.



Cortesía de: Oregon Health and Science University.

Microinyección en una célula de embrión humano.

La lectura de los genomas: el Proyecto Genoma Humano



Manipulación genética de un embrión de pollo.



Los primeros resultados del PGH se publicaron en la revista *Nature*, el 15 de febrero de 2000.

Actividades

Consulta en la página de internet del Proyecto Genoma Humano (www.ornl.gov) los hallazgos más significativos del proyecto acerca de nuestro genoma. Haz una lista y discute las implicaciones de estos resultados con tus compañeros.

El Proyecto Genoma Humano se inició oficialmente en 1990, con el objetivo de conocer la secuencia completa de bases nitrogenadas de nuestro genoma, y la función y localización de cada uno de nuestros genes. Paralelamente, se obtuvieron las secuencias de bases nitrogenadas completas de otros organismos modelo: la bacteria intestinal *Escherichia coli*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el ratón de laboratorio. Tras su finalización en abril de 2003, dos años antes de lo previsto, debido a los rápidos avances tecnológicos, el proyecto logró secuenciar el 99% del genoma humano. Sin embargo, el conocimiento de la secuencia completa de los humanos no ha servido para cumplir las promesas que inicialmente se hicieron: encontrar la cura para muchas enfermedades o dar razón de muchos comportamientos humanos. La razón es que, según los críticos del proyecto, es un error aceptar que las enfermedades o los comportamientos son causados exclusivamente por el mal funcionamiento de uno o unos pocos genes. Los factores ambientales y culturales son tan importantes como los genes en la aparición de estos fenómenos.

2. RIESGOS E IMPLICACIONES ÉTICAS DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Desde el inicio de la ingeniería genética en los años setenta, los científicos comenzaron a expresar su preocupación acerca de sus posibles peligros. A continuación veremos algunos de los aspectos considerados problemáticos.

2.1 Riesgos ambientales y de sanidad

La mayor preocupación en relación con los CGM es acerca de los posibles efectos negativos sobre los organismos que interactúan directa o indirectamente con las plantas modificadas: los herbívoros, los enemigos naturales de las plagas y la microbiota del suelo. Es posible que el gen insertado de los cultivos se transfiera a plantas silvestres, con consecuencias desconocidas para dichas especies y para los ecosistemas. Podría ocurrir también la extinción de especies naturales debido a la mayor competitividad de los organismos modificados.

También preocupa el uso de genes de resistencia a antibióticos que muchas veces se usan como marcadores para seleccionar las células que fueron exitosamente transformadas. Los efectos secundarios y no deseados de dicha resistencia no han sido estudiados y representan un riesgo inminente sobre la salud vegetal, animal y humana. Finalmente, la modificación genética de virus o bacterias podría causar nuevas enfermedades y riesgos sanitarios para cualquier especie.

2.2 Riesgos éticos y morales

Se considera que muchas aplicaciones de la ingeniería genética que son éticamente aceptables en especies animales y vegetales, no son aceptables en la especie humana. La clonación de seres humanos ha sido motivo de amplio debate en los últimos años al igual que la experimentación con embriones humanos. El uso de la terapia génica es moralmente correcto, siempre y cuando se respete la integridad del individuo y no lo exponga a riesgos inestimados; además se considera éticamente incorrecta la aplicación de terapia génica a las células reproductivas humanas, óvulos y espermatozoides, debido a la dificultad de predecir sus efectos para futuras generaciones.

2.3 Riesgos sociales

Se considera que han de existir límites legales, para que el derecho a la intimidad no se vea afectado con el Proyecto Genoma Humano. Es necesario establecer leyes que impidan que en el futuro se exijan pruebas genéticas para acceder a un puesto de trabajo, a una plaza en un centro educativo, a la asistencia sanitaria o a una póliza de seguros.

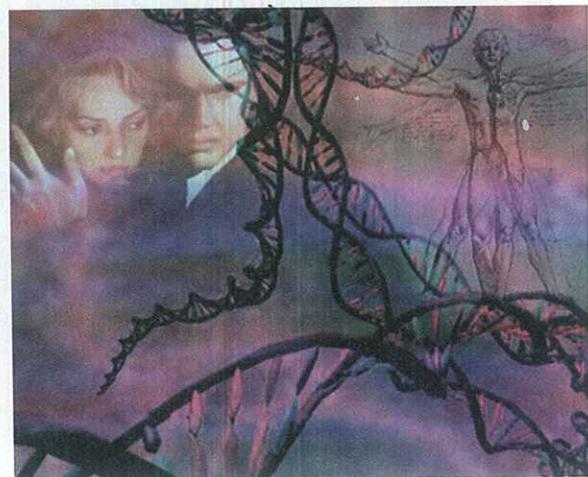


FIG. 2 La película de ciencia-ficción *Gattaca* discute algunos riesgos sociales de la ingeniería genética.

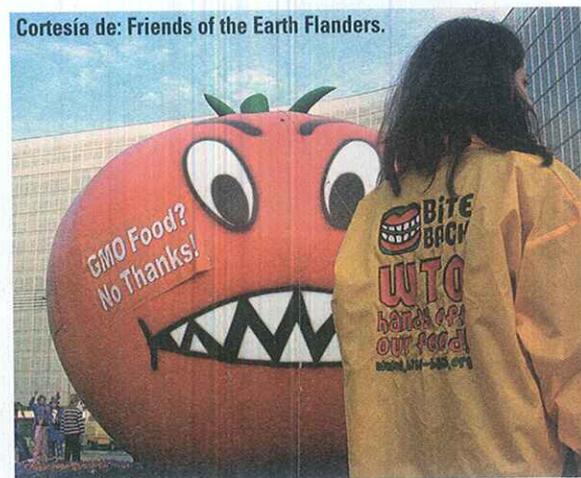


FIG. 3 Existe una gran controversia mundial alrededor de los cultivos genéticamente modificados.



FIG. 4 Publicidad de Greenpeace a favor del etiquetado de productos CGM en Europa.

2.4 Implicaciones políticas y económicas

Algunos gobiernos, como la Unión Europea, han prohibido la producción de los CGM en su territorio y han exigido que sean etiquetados para su venta en el mercado, dado que aún no hay evidencias científicas concluyentes sobre su inofensividad. Estas medidas dejan al consumidor la posibilidad de escoger y de él depende la viabilidad comercial de dichos productos. Sin embargo, las grandes corporaciones han gastado millones de dólares para producir estos alimentos y ante el rechazo cada vez mayor de los grandes mercados, como el europeo e incluso el norteamericano, deben buscar nuevos compradores para sus productos: los países en desarrollo o subdesarrollados. Factores como el hambre y la necesidad, convierten a estos países en consumidores ideales de las ventajas aparentes de los CGM y sus agroquímicos asociados, producidos por las mismas corporaciones.

En Colombia existen cultivos transgénicos de algodón aprobados por el ICA y por el Ministerio de Agricultura, que provienen de la misma corporación que produce el Roundup, un poderoso herbicida de uso común. En el año 1999 se identificó un cargamento de soya proveniente Estados Unidos como ayuda alimenticia para preparar bienestarina, un alimento usado comúnmente en los hogares infantiles del ICBF. El cargamento contenía un 90% de semillas transgénicas, hecho que desconocían los importado-

res, a pesar de que debía estar previamente aprobado por los organismos de control del Estado.

Finalmente, en Estados Unidos la ley obliga a que los CGM sean patentados; esto quiere decir que cualquier planta o producto que resulte del cruce entre una planta silvestre y un CGM se convierte en propiedad de la compañía que patentó el gen. Las implicaciones que esto tiene sobre la apropiación abusiva de la biodiversidad son enormes.

Para supervisar algunas de estas cuestiones se han creado varias organizaciones, entre ellas, el Comité Internacional de Bioética de la Unesco, fundado en 1993 y constituido por 50 científicos de 35 países. Sin embargo, es imperativo basar las decisiones en estudios científicos concienzudos, y contar con la participación de todos los países y sectores sociales involucrados.

Reproducción autorizada por la European Food Safety Authority.



FIG. 5 Reunión en Bruselas de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para debatir acerca de los OGM, ocurrida en mayo de 2004.

En síntesis...

El lenguaje molecular de la herencia

está escrito en

EL ADN

que es un

Ácido nucleico

al igual que

EL ARN

cuyas formas funcionales son

ARN mensajero

ARN ribosómico

ARN de transferencia

cuya función principal es

La síntesis de proteínas

cuyas etapas son

La traducción

El procesamiento

La transcripción

La maduración

que ocurren en

El núcleo

que ocurren en

El citoplasma

que puede ser manipulado por

La ingeniería genética

que crea

Organismos transgénicos

cuyas aplicaciones principales son

La salud, la ganadería y la agricultura