

# La receta de Dios

La síntesis del primer cromosoma plantea las cuestiones más profundas de la biología, pero también abre una catarata de aplicaciones terrenales

JAVIER SAMPEDRO  
Madrid

Todo avance científico plantea más preguntas que respuestas, y la síntesis del primer cromosoma de un organismo superior no es una excepción. ¿Puede enviarse un genoma a otro planeta para que surja allí la vida? ¿Es la vida un texto (agcattgcaa...) como lo es una novela? Si lo es, ¿sabemos escribirlo, y cuando sepamos que-remos hacerlo? ¿Es la solución de la naturaleza la mejor posible, o la fuerza de la razón puede superarla? ¿Y en qué sentido que no resulte inaceptable? ¿Podremos reconstruir a partir de su genoma especies extintas como el mamut y el hombre de neandertal? ¿Y qué podremos entonces hacer con nuestra propia especie, el *Homo sapiens*?

No teman: ningún científico en activo —o al menos ninguno que esté solicitando financiación a un organismo público— responderá a esas preguntas. Ni siquiera admitirá que tengan sentido. Pero el lector ya sabrá que lo que dice la gente no tiene gran cosa que ver con lo que piensa. Y créame: no hay un solo genetista o biólogo molecular en el planeta que no haya pensado en esas cosas. ¿El doctor Victor Frankenstein ataca de nuevo? No. Intentemos ver un poco más allá de los tópicos.

La cuestión de si se puede sintetizar vida en el laboratorio no solo tiene sentido, sino que puede considerarse un objetivo central de la biología. Tras una tradición milenaria de pensamiento vitalista, la doctrina —o más bien la inercia intelectual— que ve la vida insuflada de alguna sustancia virtual o incognoscible que la hace

fundamentalmente distinta de la materia inanimada, la biología solo ha podido madurar como ciencia a base de refutar esa idea.

Y en gran parte, los biólogos siguen en ello, como consideran su obligación. Tal vez el gran pionero de esta línea de investigación fronteriza con la biología sea Craig Venter, más conocido como artífice de la mitad privada del proyecto genoma. Venter fue el primer científico en abordar, ya en los años noventa, la cuestión fundamental del genoma mínimo: partiendo de un organismo unicelular llamado micoplasma —que tiene uno de los genomas más pequeños conocidos— le fue inactivando los genes uno a uno para averiguar cuál es la

Serrano: “Tenemos los útiles para crear el material genético de un ser vivo”

Los ordenadores son el otro ángulo: construir vida con ceros y unos

mínima información posible capaz de sostener la vida, el texto básico que nos diferencia de la materia inerte.

También fue Venter quien consiguió en 2010 sintetizar el genoma completo de una bacteria, *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, y con ello el primer organismo autónomo creado en el laboratorio “a partir de productos químicos de bote”, como se ocupó

el mismo de glosar con locuacidad característica. Hasta entonces se habían fabricado genomas de virus, que no son seres vivos autónomos, pues necesitan infectar a una célula (humana o bacteriana) para reproducirse.

Pero el avance de la biología sintética no obedece a motores filosóficos ni ideológicos, sino tan pegados al suelo como lo pueda estar un proyecto científico de élite. Como explica en la entrevista adjunta, Srinivasan Chandrasegaran, el principal objetivo de su disciplina es rediseñar, o “remodelar”, las vías de síntesis biológica para producir fármacos, biocombustibles y otros productos de interés industrial. Y, por el otro lado de la cadena causal, también ha sido el vertiginoso avance y abaratamiento de las técnicas de secuenciación (lectura) y síntesis de ADN la que está permitiendo el florecimiento de esta disciplina.

Si Venter y Chandrasegaran son los cerebros norteamericanos de la biología sintética y de su disciplina hermana, la biología de sistemas, su homólogo europeo es probablemente el director del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona, Luis Serrano. “Las técnicas de secuenciación han avanzado hasta el punto de que es posible secuenciar un genoma humano por menos de 1.000 euros en una tarde”, dice. “Junto al avance en otras áreas como la biología celular, la proteómica y la biocomputación nos ha permitido obtener un conocimiento impresionante de cómo funcionan los seres vivos, y pensar en la posibilidad de poder simular procesos biológicos o enfermedades en el ordenador”.

Los ordenadores son el otro án-



El avance de la biología sintética obedece a motores tan pegados al suelo como un proyecto científico de élite. / GETTY

gulo de la biología sintética: construir vida no a partir de “componentes químicos de bote”, como decía Venter, sino de ceros y unos, de su lógica matemática más pro-

funda. “Se abre la posibilidad en un futuro no lejano de combinar el genoma de una persona, su estilo de vida y programas de ordenador para poder hacer terapia personalizada”. Sabe de lo que habla, porque su laboratorio está justo intentando hacer todo eso.

“Como referencia”, prosigue Serrano, “el genoma de una bacteria como la *Escherichia coli* tiene 4 millones de bases (las letras del

## SRINAVASAN CHANDRASEGARAN Científico

### “Solo estamos jugueteando con genomas”

J. S., Madrid

La revista *Science* llamó a su trabajo “el monte Everest de la biología sintética”, pero es obvio que Srinivasan Chandrasegaran no es un científico proclive a la pompa y los decibelios. Nacido en Pondicherry, India, en 1954, estudió química en el Tagore Arts College de la Universidad de Madras y emigró a Estados Unidos en 1976 para doctorarse en la Universidad de Georgetown, Washington. Su investigación ha estado ligada desde entonces a la muy prestigiosa Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, donde dirige su propio laboratorio.

“Estaba tomando café con Jef Boeke cuando empezamos a discutir sobre el trabajo de Craig Venter y Ham Smith en el micoplasma (la búsqueda del genoma

mínimo que sostiene la vida)”, cuenta en referencia al origen intelectual del presente trabajo. “Le dije a Boeke que, si tuviera dinero, me gustaría sintetizar un cromosoma eucariótico, y él dijo: ‘¿Qué tal un cromosoma de levadura?’, y le respondí: ‘Si tú consigues el dinero, nosotros lo haremos’. Y así fue. Chandra —como él se hace llamar para ahorrar sílabas— reclutó a 60 estudiantes y llevó adelante la proeza.

**Pregunta.** ¿Cuán lejos estamos de escribir realmente un genoma, o un cromosoma, en lugar de copiar los que ha escrito la naturaleza?

**Respuesta.** Estamos muy lejos de poder llegar a eso desde cero. Creo que seremos capaces de hacerlo una vez que hayamos definido el conjunto mínimo de genes que se necesitan para la vida. El grupo de Craig Venter está inten-

tando definir ese conjunto con el genoma del micoplasma, un genoma muy pequeño.

**P.** ¿Y cuán lejos estamos de reconstruir un mamut o un neandertal?

**R.** ¡Eso queda probablemente muy lejos en el futuro! Yo no creo que llegue a ver la reconstrucción de un mamut, del animal entero, en lo que me queda de vida.

**P.** ¿Son 60 estudiantes mejor que un jefe de laboratorio?

**R.** Si tienes 60 estudiantes, todavía necesitarás a alguien que los guíe, que organice el proyecto y les aconseje en lo que necesitan, especialmente cuando las cosas no van bien, así que no estoy seguro de si la suya es la pregunta adecuada. Es cierto que *Build a genome* [construye un genoma, el proyecto que enroló a los estudiantes para sintetizar el cromosoma 3 de la levadura] es un cur-

so genial para los estudiantes universitarios. Pero, si uno quiere realmente completar su proyecto en un tiempo razonablemente corto, lo mejor es encargar las piezas de ADN a un proveedor comercial. ¡Los precios han caído un montón! Eso te puede ahorrar mucho tiempo.

**P.** Ustedes han utilizado innumerables combinaciones y barajados de los genes del cromosoma 3. ¿Muestra su trabajo que el orden de los genes en el cromosoma es intrascendente?

**R.** Esos estudios vendrán más tarde. El laboratorio de Jef Boeke y otros están ahora mismo investigando a los supervivientes de las cepas de levadura parcialmente sintéticas, por ejemplo, cepas con el cromosoma sintético synIII, después de tratarlas con la recombinasa *Cre* (la enzima que baraja los segmentos de ADN en



Chandrasegaran, en su laboratorio.

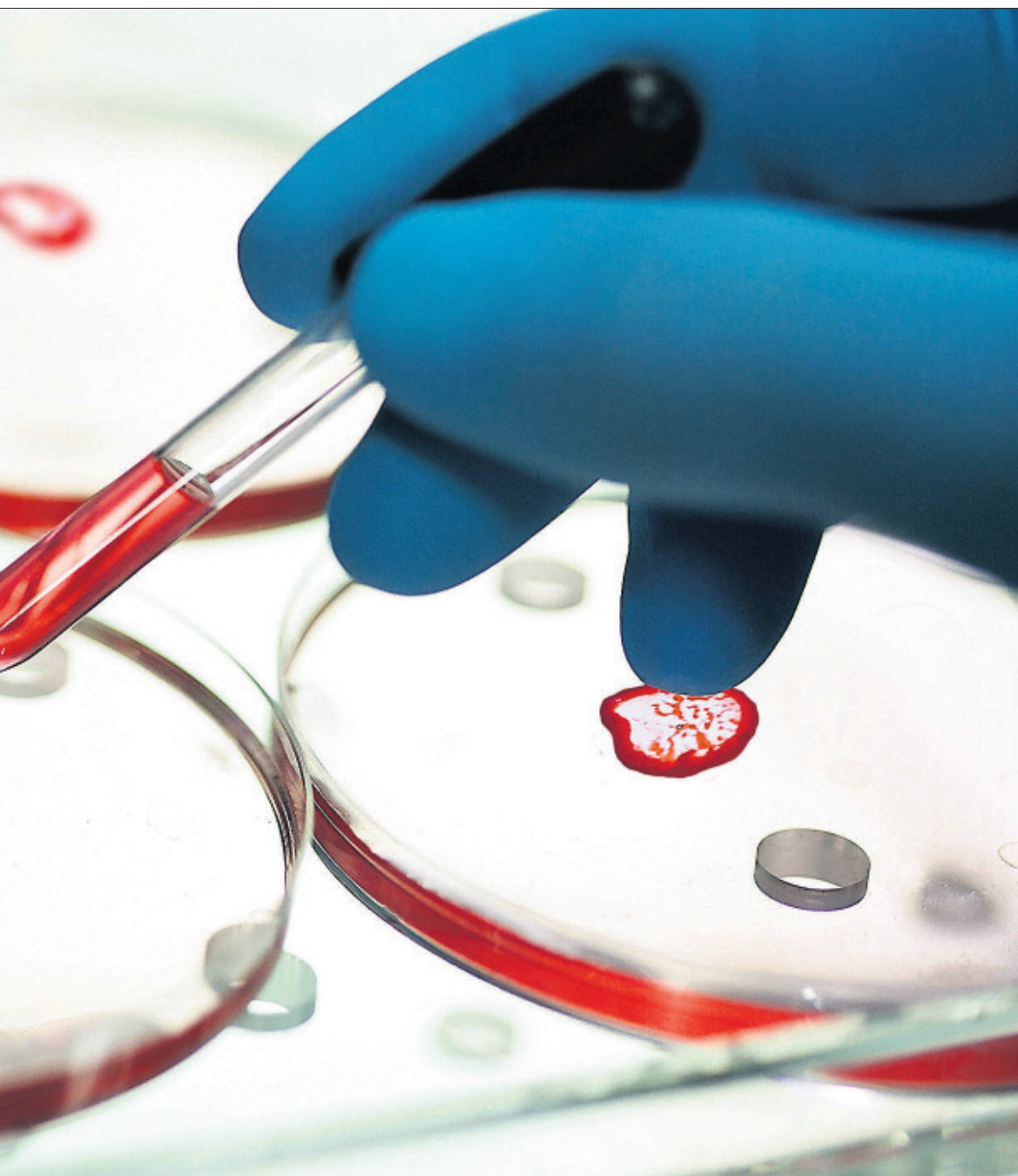
el trabajo de estos investigadores). Estos experimentos tienen el potencial de revolver el orden natural de los genes, y nos dirán si ese orden es o no importante.

**P.** ¿Cuál será el próximo paso en su investigación?

**R.** No soy muy bueno consiguiendo fondos, pero, si tuviera dinero, me gustaría sintetizar el

## La creación de vida artificial

sociedad



ADN a, g, t, c): hace 20 años sintetizar más de 40 bases era difícil, pero en los últimos cinco años hemos visto la síntesis completa de un cromosoma bacteriano y, ahora, de un cromosoma de una célula eucariota como la levadura. La capacidad de sintetizar estos grandes fragmentos de ADN junto con el conocimiento que tenemos de los procesos biológicos, abre las puertas a la posibilidad

cromosoma de una planta o un animal desde cero. Mis colaboradores Annaluru Narayana y Heloise Muller son quienes han hecho la mayor parte del trabajo en el cromosoma sintético synIII; Annaluru se ha ido ahora al Pioneer Hi-bred de Dupont, y Heloise al Instituto Pasteur de París; Sivaprakash Ramalingam está en el proceso de completar la síntesis de otro cromosoma de la levadura, el synIX (la versión sintética del cromosoma 9 de ese organismo). El laboratorio está también muy implicado en la llamada *edición genómica*; se trata de utilizar nucleasas editoras de genes (enzimas que modifican el texto del ADN), como las ZFN y las TALEN. Ahí hay un montón de proyectos interesantes para nosotros.

**P.** ¿Hacia dónde va la biología sintética? ¿Industria, nutrición, medicina, biomedicina?

**R.** Creo que el foco de la biología sintética por ahora está probablemente en el diseño, y en la remodelación, de las rutas de síntesis biológica para la producción barata y eficaz de medicamentos,

de modificar o diseñar seres vivos para propósitos específicos”.

El científico español destaca objetivos como los biofuelles, la limpieza de aguas, la biorremediación de entornos dañados por vertidos químicos o de petróleo, una química más limpia, la mejora animal y el diseño de virus y bacterias con objetivos terapéuticos, como la *píldora viva* que se desarrolla en su laboratorio.

como por ejemplo la artemisinina para el tratamiento de la malaria. Y también en la ingeniería metabólica para hacer otros productos naturales útiles cuya producción implica múltiples pasos biológicos, con fines alimentarios y posiblemente para la producción de biocombustible.

**P.** ¿Ha recibido críticas éticas o religiosas por intentar crear algún tipo de vida artificial, o por intentar jugar a Dios?

“El foco está ahora en la producción barata y eficaz de medicamentos”

**R.** ¡No he recibido nada de eso! Para empezar, no me gusta mucho viajar para hablar de nuestro trabajo. Jef Boeke ha estado haciendo eso. Realmente, estamos muy, muy lejos de crear ninguna clase de vida “artificial” desde la nada. Solo estamos jugueteando un poco aquí y allá

rio. “Tenemos las herramientas para fabricar el material genético de un ser vivo, y por tanto la posibilidad de convertirnos en ingenieros de la vida”, concluye. “Es un momento apasionante donde se abren numerosas puertas y posibilidades para mejorar la vida humana y el medio ambiente; en los próximos años nos sorprenderemos de lo que veremos”. Así sea.

con genomas que han evolucionado durante millones o miles de millones de años, intentando comprender la estructura de los cromosomas y la organización del genoma. El cromosoma sintético synIII solo supone el 2,5% del genoma de la levadura. Los cambios que hemos hecho en él son por lo general muy conservadores, y nada drásticos. En otras palabras, solo hemos hecho cambios muy modestos. Hasta ahora, la levadura parece tolerar todas estas modificaciones conservadoras, aunque sean bastantes numéricamente. Ay 98 sitios loxP (secuencias de ADN especializadas en recombinación, o *barajado*, introducidas artificialmente) en el cromosoma synIII, lo que daría unos 4.000 sitios en el genoma entero. La verdad es que no sabemos exactamente cómo afectarán al final todas estas alteraciones a la viabilidad de la levadura totalmente sintética. Al menos para synIII, los resultados son estimulantes. Boeke tiene varios bioéticos en el comité que nos aconsejan para el proyecto Sc2.0 (la levadura sintética).

TRIBUNA

## No podemos dejarles solos

LUIS ENCINAS

Mi historia empieza a las 16.30, en el lugar donde nos reunimos cada día con los funcionarios y los médicos del hospital. Veo a mi amiga Kathleen, quien a partir de mañana será mi reemplazo en esta emergencia. Quiero volver a la zona de aislamiento, tratar a los pacientes, dedicarme a ellos, ser hoy parte de su vida. Nos dirigimos hacia el otro extremo del hospital, hacia lo que antes de la aparición del Ébola era el área de Pediatría. El calor y la humedad nos hacen sudar a mares. Si me paro a pensar, me siento abrumado por todo lo que está pasando y por lo que queda por hacer. A la vez, mientras llegamos a la entrada trasera del edificio, siento una vaga satisfacción.

Vamos a prepararnos: bebemos medio litro de agua cada uno, nos ponemos las botas, la chaqueta, los pantalones verdes de aislamiento, los guantes, el mono de trabajo cerrado por varias partes, con nudos simples, ni demasiado apretados ni demasiado flojos, y con una abertura que nos permite colocarnos la mascarilla. Es el conocido traje de astronauta. ¡Listo! Uno siente que su temperatura corporal aumenta en varios grados. Es el momento de colocarse el segundo par de guantes, esta vez quirúrgicos. Medito sobre las ventajas de llevar estos guantes estériles, me imagino que son los únicos que hay en el mercado. Me cierro el mono con velcro, y me pongo las gafas de protección, a las que nosotros llamamos gafas de esquador, de lo grandes que son. Repasamos que toda la ropa y los complementos de protección estén ajustados y bien puestos: ya estamos listos para entrar en la zona de aislamiento.

Llevamos con nosotros comida, agua y medicamentos para los pacientes. Nos dirigimos hacia el largo pasillo y llegamos a la primera sala: tiene 10 camas y es oscura y amplia. Veo que ya no están dos de los tres pacientes que estaban ayer. Hace casi una semana llegó al hospital una pareja, y aquí siguen: los recuerdo muy bien porque cuando estuvimos en su casa estaban lavando el cuerpo del último de sus hijos. Demasiadas emociones en medio de un silencio sepulcral.

Intento pensar en otra cosa. Miro al paciente acostado en su cama. Parece que me sonríe; pienso por un momento en que me reconozco, y yo también le sonrío a él. De repente, recuerdo que no puede ver ni siquiera la forma de mis ojos. Pienso entonces que es difícil que me haya reconocido. Empiezo a hablarle lentamente y me responde en un francés apenas comprensible, pero suficiente. Se sienta: le damos su medicación, su comida y mucha agua. Un apoyo para todo. Me siento con él, escucho en silencio. “Ya no tengo fuerzas, lo he perdido todo”. Devora su plato y

busca a su esposa con la mirada. El tiempo corre. Tictac, tictac. Diría que han transcurrido 10 minutos. Vamos entonces a ver cómo se encuentra su mujer. Ella, a la que recuerdo tan digna, tan fuerte. Vino acompañando a su marido. Quería cuidarlo, darle de comer. “Yo también tengo que entrar”, nos había dicho al ver la zona de aislamiento. “No puedo dejarlo solo”, nos insistía. Hoy está aquí, sin fuerzas. Apenas puede levantar el brazo para que le coloquemos el termómetro. Hay que actuar rápido: está débil, sudorosa y tiene fiebre. Su marido nos mira, impotente, desde los escasos metros que les separan. Le habla, pero ella no responde.

De repente, la mujer susurra algo. Tratamos de entender lo

## El sanitario relata su experiencia ayudando a enfermos de Ébola

“Ya no tengo fuerzas, lo he perdido todo”, dice uno de los pacientes

que dice. En apenas 48 horas su estado ha empeorado mucho, hasta el punto de que es difícil reconocerla. Pienso que tal vez logre sobrevivir, que quizás estamos equivocados.

Nos dirigimos a la segunda sala; allí falleció ayer una paciente. Hoy un hombre joven nos espera. Tan pronto como entro en la habitación, se levanta, alto, orgulloso. Debe de tener unos 22 años. Habla un francés comprensible, y sonrío. Nos hace un montón de preguntas. Siento que él puede tener posibilidades: su temperatura no es alta y parece estar en forma. Le decimos que a las 18:30 tendremos los resultados, y se arma de paciencia.

Es hora de irse. Nos ponemos en fila india, el controlador llega y nos desnudamos. Aumenta la adrenalina y estamos en estado de máxima concentración. Salimos. La brisa y el contacto directo con el mundo exterior nos hacen revivir. Mis pensamientos están en la zona de aislamiento, donde está aquella pareja. Pienso en el marido sonriente, y después en la determinación de su esposa, tratando de levantarse.

Volvemos a la entrada principal. El director del hospital se reúne con nosotros. “Tengo los resultados”. De nuevo, silencio. Nos sumergimos otra vez en la realidad: los análisis de los últimos cuatro pacientes han dado tres positivos y un negativo. De repente, lo entendemos.

**Luis Encinas** es enfermero y coordinador de emergencias de Médicos sin Fronteras en Macenta (Guinea).