

6

La revolución genética

Desde que en 1953 James D. Watson y Francis Crik descubrieron su estructura, el ADN ha pasado de ser una molécula enigmática que solo interesaba a unos cuantos científicos a constituir el fundamento de una tecnología, la **biotecnología**, que está transformando muchos aspectos de nuestra vida.

La biotecnología es la aplicación de procedimientos científicos y técnicos a la transformación de ciertas materias realizada por organismos vivos, a fin de obtener algún producto o servicio para el ser humano.

Dentro del campo de la biotecnología, se desarrolla la **ingeniería genética**, que abarca todas aquellas técnicas de aislamiento, manipulación y transferencia de genes de un organismo a otro.

Estas técnicas de la ingeniería genética, algunas ya desarrolladas y otras en fase experimental, presentan multitud de aplicaciones, como estudiaremos en esta unidad: mejorar el valor nutritivo de plantas y animales empleados en la alimentación; producir proteínas humanas de uso terapéutico; reparar órganos y tejidos deteriorados mediante el trasplante de células madre, etcétera.

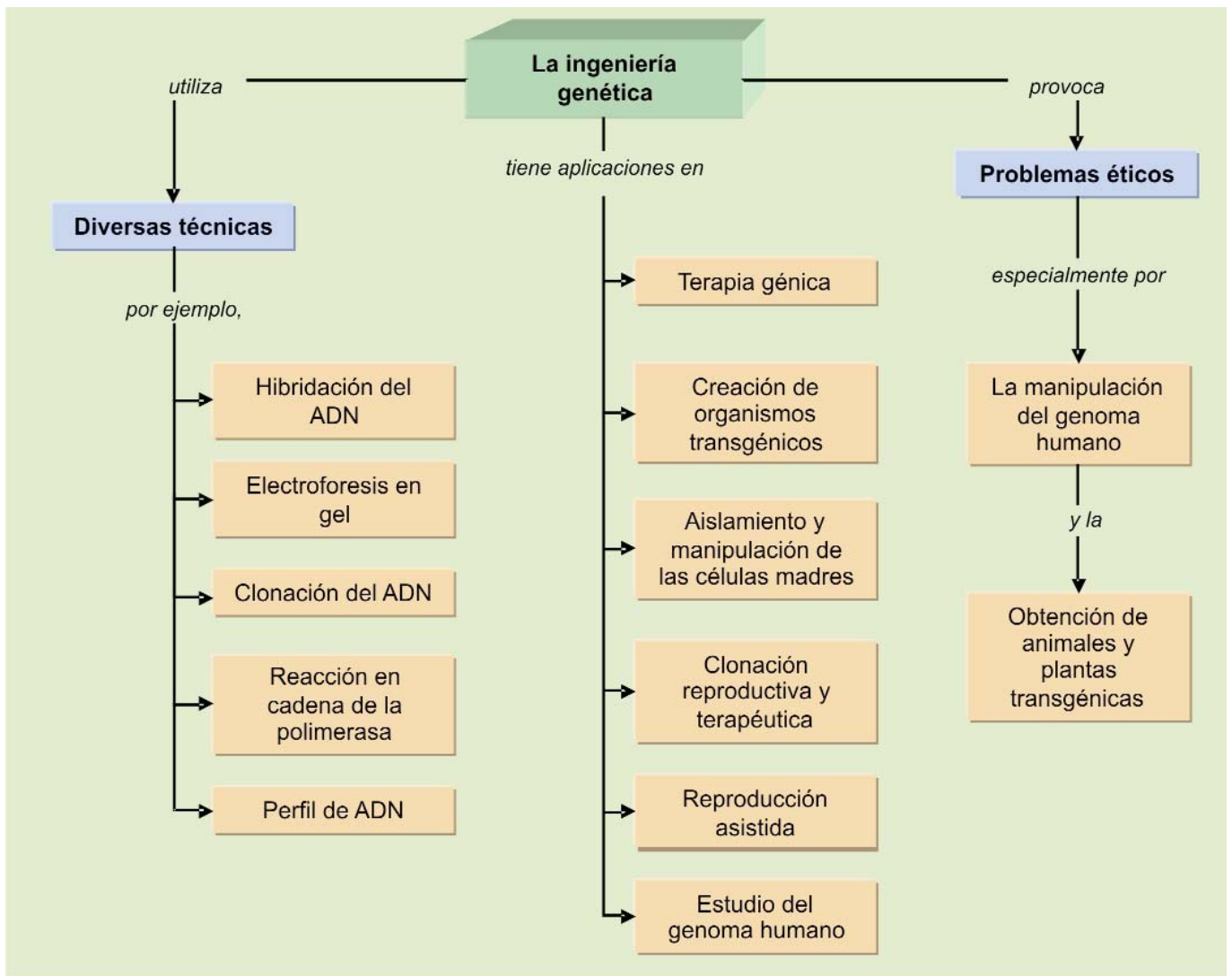
Sin embargo, la manipulación genética plantea problemas completamente nuevos, con implicaciones éticas y sociales inimaginables hace pocos años. Por ello, actualmente existe una viva polémica sobre los controles a los que deben someterse las aplicaciones prácticas de estas biotecnologías.

Los **objetivos** que nos proponemos alcanzar con el estudio de esta unidad son los siguientes:

1. Relacionar la estructura del ADN y su funcionamiento con las posibilidades de intervenir sobre esta macromolécula.
2. Conocer las diferentes técnicas utilizadas en la ingeniería genética.
3. Establecer las principales aplicaciones de las técnicas de la ingeniería genética en agricultura, ganadería, medicina y medioambiente.
4. Valorar la importancia del estudio del genoma humano.
5. Reflexionar y desarrollar actitudes críticas sobre las implicaciones éticas y sociales que tienen estas tecnologías.



Pollo transgénico obtenido en la India en 2010. Las aves transgénicas pueden producir más del doble de huevos que un pollo normal (hasta 300 huevos en 72 semanas); además, tienen una mayor cantidad de carne. Los científicos aseguran que estos pollos también pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades como determinados tipos de cáncer, algunas clases de hemofilia humana, Parkinson... (nni.indiareport.com)



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. LA INGENIERÍA GENÉTICA	144
1.1. Hibridación de ADN	145
1.2. Electroforesis del ADN en gel de agarosa	146
1.3. Clonación del ADN	147
1.4. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	148
1.5. Perfil de ADN: la huella de ADN	149
2. APLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA	152
2.1. Terapia génica	152
2.2. Organismos genéticamente modificados	153
2.3. Técnicas de diagnóstico prenatal	156
2.4. Las células madre	156
2.5. La clonación reproductiva y la clonación terapéutica	157
3. LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA	160
4. EL PROYECTO GENOMA HUMANO	162
5. LA BIOÉTICA	163

1. La ingeniería genética

La **ingeniería genética** es un conjunto de técnicas cuya finalidad es el aislamiento y la manipulación del material genético (ADN) de un ser vivo, y la transferencia de genes de un organismo a otro para alcanzar diversos objetivos: corregir defectos genéticos, sintetizar gran variedad de compuestos, proporcionar nuevas características genéticas a un organismo, etc.

La ingeniería genética dispone de un gran número de herramientas y técnicas muy específicas que, de forma aislada o combinándolas adecuadamente, permiten alcanzar el objetivo que se persigue. Entre las técnicas destaca la **tecnología de ADN recombinante** que engloba todas aquellas técnicas que permiten manipular el ADN, es decir, cortar, pegar, y modificar el ADN de cualquier ser vivo para dar lugar a un **ADN recombinante** formado por segmentos de ADN de diferente origen.

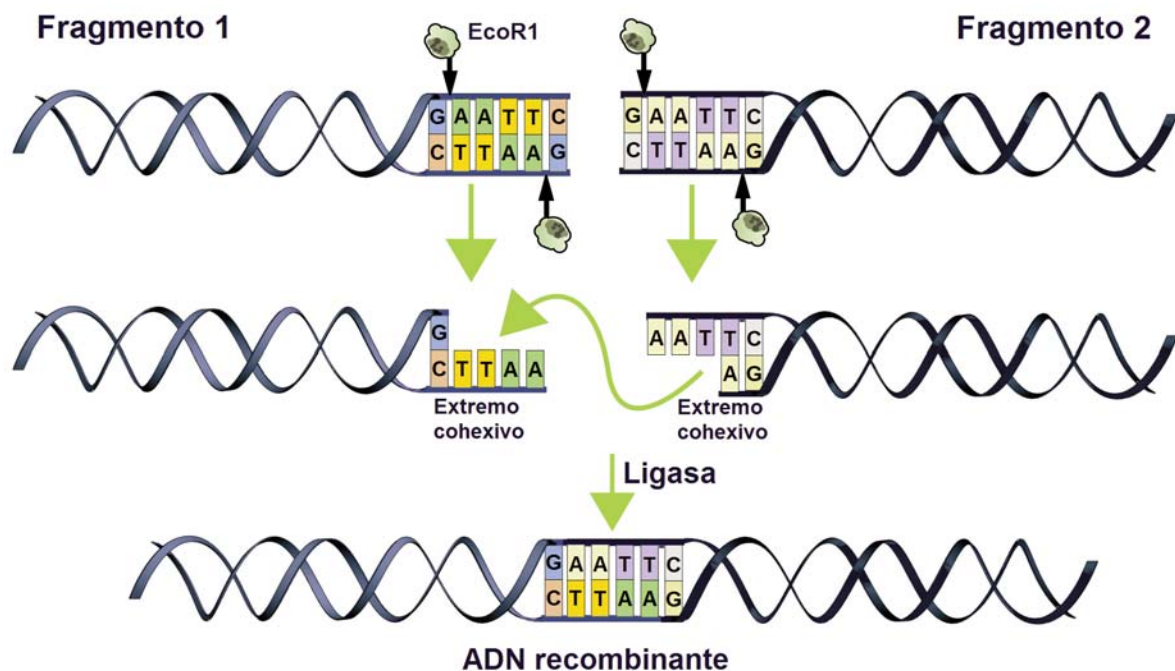
Una de las principales herramientas de la tecnología del ADN recombinante son las llamadas enzimas de restricción.

Las **enzimas de restricción** son unas “tijeras biológicas” que cortan el ADN en determinados puntos, es decir, reconocen determinadas secuencias de nucleótidos.

Los fragmentos obtenidos se pueden insertar, mediante unas enzimas llamadas **ligasas**, en el ADN de otro organismo.

En la naturaleza, las enzimas de restricción son fabricadas por las bacterias para destruir el ADN de los virus que las infectan.

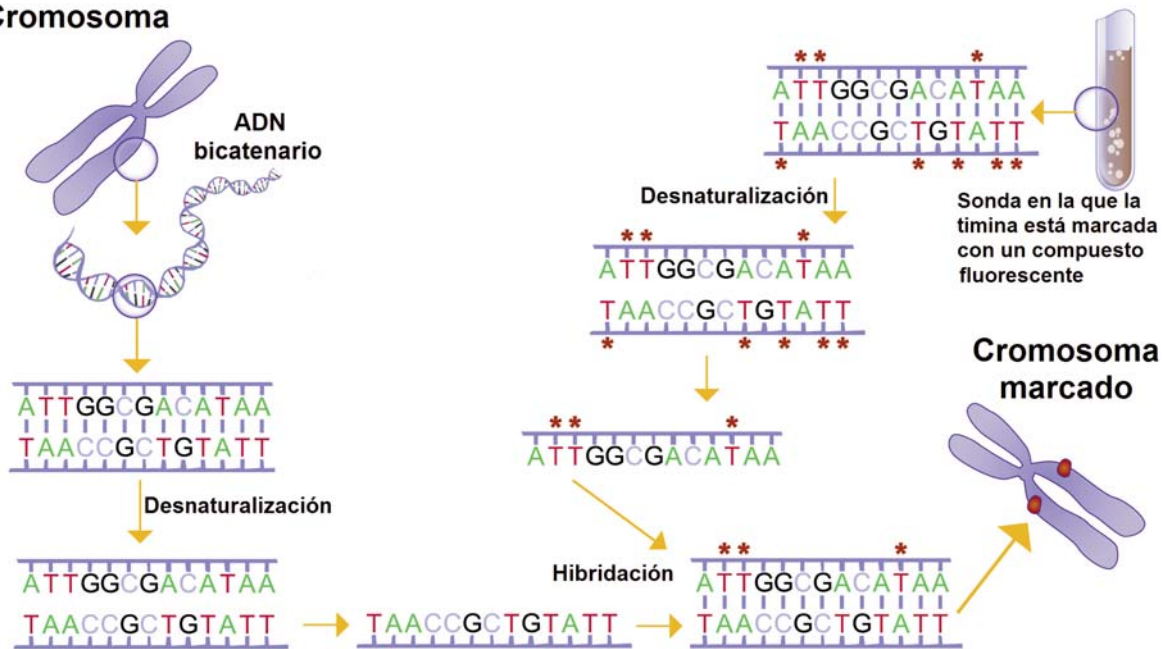
Esta herramienta va a ser de mucha utilidad en la aplicación de diversas técnicas de ingeniería genética, como las que describimos a continuación.



La EcoR1 es una enzima de restricción utilizada habitualmente en biotecnología. De forma característica, esta enzima deja extremos cohesivos con una determinada secuencia lo que permite que dos fragmentos de ADN se puedan unir.

1.1. Hibridación de ADN

Cromosoma



Una de las técnicas de hibridación es el FISH, técnica de hibridación fluorescente *in situ*, que consiste en utilizar sondas que se unen a secuencias de ADN conocidas dentro del cromosoma, con las que presenta un alto grado de complementariedad, y que podemos observar con un microscopio óptico de fluorescencia. (MLB)

La **hibridación del ADN** es una técnica que permite localizar un gen en un cromosoma. Se basa en el hecho de que dos cadenas antiparalelas de ácidos nucleicos con secuencia de bases complementarias, se combinan (hibridan) en una única molécula de doble cadena que toma la estructura de doble hélice.

Para llevar a cabo la hibridación se necesita una **sonda**, fragmento artificial de ADN cuya secuencia es complementaria a la del gen que se quiere localizar. Para poder visualizar el punto de unión, la sonda se marca con radioisótopos (marcaje radiactivo) o con una molécula **fluorescente** de tal manera que se detecta mediante una exposición a una película de rayos X, en el caso de sondas radiactivas, o con una película sensible a la luz o un microscopio óptico de fluorescencia, para el caso de sondas fluorescentes. Tras localizar un determinado gen, este se puede aislar mediante el uso de las enzimas de restricción.

Esta técnica se utiliza para diagnosticar algunas enfermedades genéticas. Por ejemplo, con el **FISH** (hibridación fluorescente *in situ*; véase la imagen adjunta) se puede detectar el gen responsable del **síndrome del maullido de gato** —así llamado porque el grito característico de los niños afectados es similar al maullido de un gato—. El síndrome es producido porque falta una parte del cromosoma 5.

También la **leucemia mielógena crónica** (un tipo de cáncer que afecta a los leucocitos) se puede detectar por esta técnica. En este caso, la enfermedad se produce porque fragmentos de los cromosomas 9 y 22 se intercambian. El cromosoma 22 alterado se denomina **cromosoma Filadelfia**.

1.2. Electroforesis del ADN en gel de agarosa

Mediante las enzimas de restricción se obtienen distintos fragmentos de ADN con longitudes muy diversas. Para separar dichos fragmentos en función de su tamaño se utilizan técnicas como la **electroforesis en gel de agarosa** —un glúcido de consistencia gelatinosa que permite la difusión de sustancias—. El molde de agarosa tiene forma rectangular y unos pequeños pocillos, o bolsillos, en la parte superior donde se depositan las muestras. El gel se coloca en un recipiente especial y se sumerge en un líquido conductor.

Básicamente la técnica consiste en depositar en los pocillos del gel las muestras de ADN que hemos obtenido previamente. Normalmente también se carga, en uno o más pocillos, unos **marcadores** que contienen fragmentos de ADN cuyo tamaño es conocido y permiten estimar el tamaño de las muestras por comparación. A continuación, se activa el campo eléctrico; esto hace que el ADN se desplace poco a poco a través del gel de agarosa en dirección al polo positivo del campo ya que el ADN tiene carga negativa.

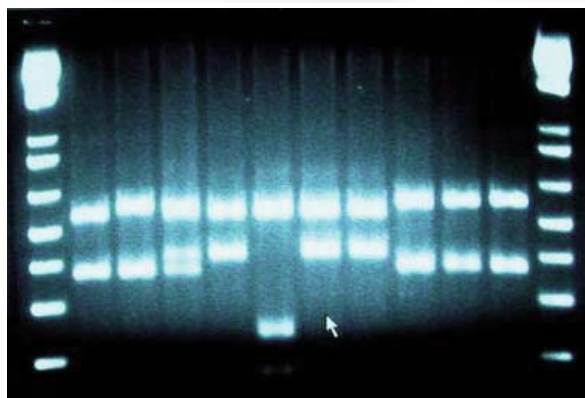
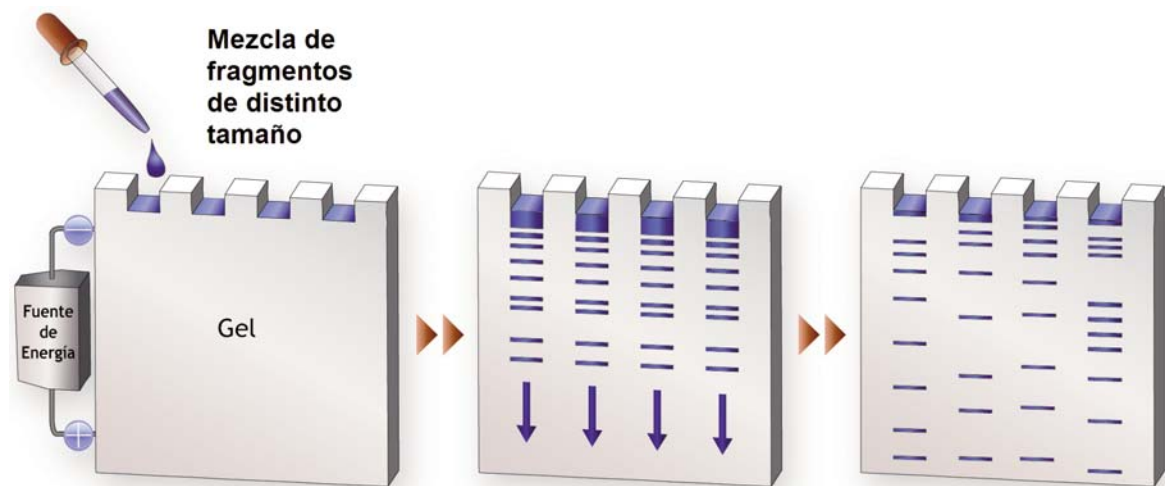


Imagen superior, esquema de la separación de fragmentos de ADN de distintas longitudes mediante electroforesis en gel de agarosa. A la izquierda, resultado final de la electrolisis; en este caso, el ADN se ha teñido con bromuro de etidio por lo que ha podido ser detectado con luz ultravioleta. Las bandas de los extremos son marcadores especiales que contienen una mezcla de moléculas de ADN de tamaño conocido. (MLB y oceanexplorer.noaa.gov)

La velocidad a la que se mueven los fragmentos de ADN dependerá de su tamaño, de forma que las hebras más cortas irán más rápidas y viceversa. Pasado un tiempo, los distintos fragmentos de ADN se habrán separado por tamaño: las moléculas más pequeñas habrán llegado al polo positivo y las más grandes se habrán quedado rezagadas a una distancia que dependerá de su tamaño. La placa obtenida se pueden revelar mediante la adición de un colorante específico o una sustancia fluorescente, en cuyo caso se puede hacer una fotografía de la placa bajo luz ultravioleta (véase la fotografía adjunta). También, si las moléculas contienen átomos radiactivos se puede efectuar una autorradiografía.

La electroforesis en gel se utiliza generalmente con propósitos analíticos, pero puede ser una técnica preparativa para aislar parcialmente cadenas de ADN antes de aplicar otras técnicas.

1.3. Clonación del ADN

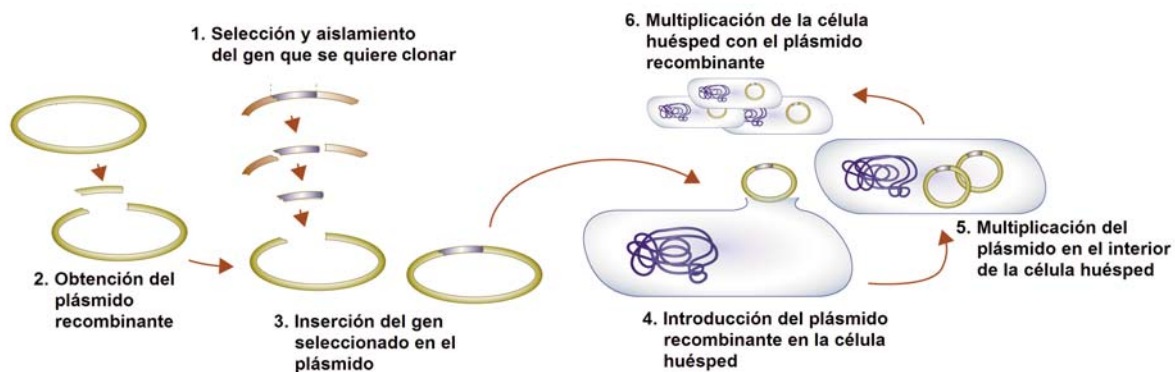
Clonar significa hacer copias idénticas; aplicado a un gen es obtener un gran número de copias de este gen.

La clonación de un gen utiliza las técnicas y herramientas descritas anteriormente ya que requiere localizarlo en el cromosoma, aislarlo, es decir, separarlo del resto de la cadena, utilizando para ello las enzimas de restricción y, por último, unirlo a un **vector de clonación**, para luego replicarlo miles o millones de veces.

Los vectores de clonación son pequeñas moléculas de ADN, generalmente circulares, con capacidad de autorreplicarse en el interior de las células que las acogen, generalmente bacterias. La misión de estos vectores es transportar el fragmento de ADN que queremos clonar. Entre los vectores de la clonación podemos citar los **virus** (desprovistos de su capacidad para producir enfermedades) y los **plásmidos** (o plasmidio, pequeñas moléculas de ADN circular extracromosómico); estos últimos son los más utilizados.

La clonación de un gen consta de los siguientes pasos:

1. **Aislamiento y obtención del gen.** Para esto se utilizan las enzimas de restricción.
2. **Selección y marcaje del vector de clonación** ya sea por adición de un gen específico (por ejemplo, un gen que confiere resistencia a un determinado antibiótico) o bien con sondas marcadas radiactivamente o por fluorescencia.
3. **Formación de una molécula de ADN recombinante.** Para ello se unen, mediante las enzimas ligasas, el vector de clonación y el gen que se quiere clonar, obteniéndose un plásmido recombinante.



Fases en la clonación. (MLB)

4. **Introducción del plásmido recombinante en la célula hospedadora.** Para ello se incuban el plásmido en un cultivo de bacterias (generalmente *Escherichia coli*) para que cada una de ellas incorpore solamente un plásmido recombinante.

A medida que las bacterias se duplican, también lo hacen los plásmidos recombinantes y, por lo tanto, los fragmentos de ADN que llevan insertados.

5. **Localización de las células que han captado las moléculas recombinadas.** Para ello son importantes los marcadores presentes en el vector de clonación. Por ejemplo, si hemos añadido al plásmido un gen que confiere resistencia a un antibiótico, al echar el antibiótico en cuestión al cultivo de bacterias, morirán todas aquellas que no hayan incorporado el gen resistente, es decir, el plásmido recombinante. Las que sobrevivan son las portadoras del gen que estamos clonando. El objetivo final es la obtención de al menos una colonia de células que lleven el recombinante, en cuyo caso, se ha logrado clonar y aislar el gen seleccionado.

En los comienzos de la ingeniería genética, las bacterias eran los organismos huéspedes utilizados habitualmente. Actualmente, esta técnica se extiende a todo tipo de organismos, incluidas las plantas y los animales.

UNIDAD 6

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

Esta tecnología, además de permitir obtener grandes cantidades de un gen de interés, se utiliza también para determinar la función de los genes, para producir proteínas en organismos unicelulares o en células cultivadas *in vitro* y para obtener organismos transgénicos, como veremos posteriormente.

Los clones obtenidos —un **clon** está constituido por un vector al que se le ha insertado un fragmento de ADN— se guardan en las llamadas bibliotecas o **genotecas** de ADN que están disponibles para los investigadores que necesiten trabajar con ellos (en estudios moleculares, análisis de material genético de especial interés como genes de determinadas patologías, investigación sobre el ADN de especies extinguidas, estudios de secuenciación genética...).

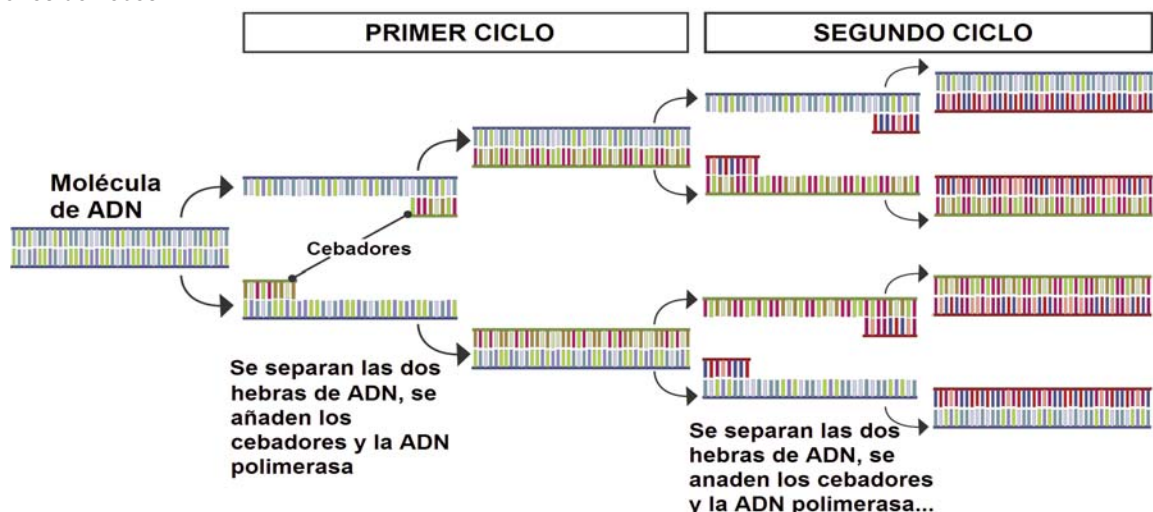
1.4. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La **reacción en cadena de la polimerasa**, conocida también como PCR (del inglés *Polymerase Chain Reaction*), es una técnica que ha permitido un gran desarrollo de la biología molecular ya que permite obtener en el laboratorio múltiples copias de un determinado segmento de ADN, aunque sea muy pequeño, localizado, por ejemplo, en una gota de sangre o de semen.

La reacción en cadena de la polimerasa se realiza de la siguiente manera:

1. En un tubo de ensayo se incuba la muestra de ADN con la enzima polimerasa, los trifosfatos de nucleósido y dos pequeñas cadenas de ADN cuya secuencia es complementaria de las regiones que rodean al gen que se quiere copiar y que van a funcionar como cebadores.
2. El tubo de ensayo se calienta a altas temperaturas para que el fragmento de ADN que se desea replicar se desnaturalice y se separen las dos hebras de la doble cadena.
3. Se reduce la temperatura para que los cebadores se unan a las cadenas.
4. Se incrementa la temperatura para que actúe la polimerasa y se formen las cadenas complementarias.
5. Se vuelve a subir la temperatura para que la cadena recién sintetizada se separe del molde original.

Las cadenas sencillas originadas comienzan un nuevo ciclo en el que se repiten los pasos anteriormente descritos. De esta forma, a partir de una molécula de ADN obtenemos dos moléculas al finalizar el primer ciclo, cuatro al finalizar el segundo, y así sucesivamente. Así, tras 30 a 60 ciclos, el ADN original se ha amplificado millones de veces.



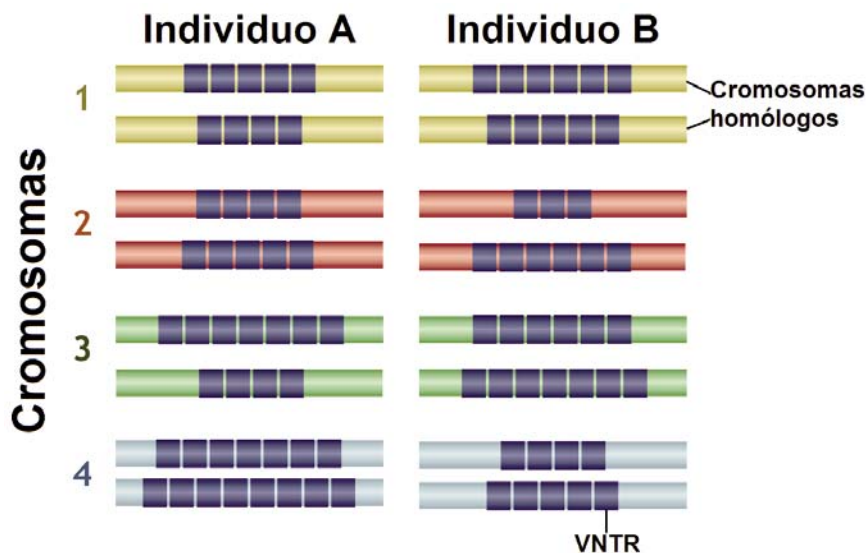
A partir de una doble cadena de ADN se obtienen 4 dobles cadenas en tan solo dos ciclos. (MLB)

Actualmente es la técnica más utilizada para obtener las grandes cantidades de ADN que se requieren en numerosas aplicaciones: en clínica, como método de diagnóstico; en medicina forense, para determinar si una muestra orgánica pertenece o no a un individuo; en paleontología molecular, para secuenciar el ADN de especies desaparecidas y compararlas con las actuales, etc.

1.5. Perfil de ADN: la huella de ADN

El término **huella del ADN** fue acuñado en 1985 por el genetista británico **Alec Jeffreys** (n. 1950) y representa una tecnología capaz de identificar a un individuo de forma similar a como lo hacen las huellas dactilares. El **perfil de ADN** (conocido vulgarmente como *prueba de ADN*) es el proceso que engloba la lectura de datos mostrando el ADN de un individuo y constituye una de las aplicaciones más impactantes y populares de la ingeniería genética porque es utilizado en exámenes forenses para la identificación de personas, en pruebas de paternidad...

La base científica del perfil de ADN se halla en la existencia de regiones no codificantes del ADN repartidas por todo el genoma humano. Estas regiones, llamadas **VNTR** (de las siglas en inglés **V**ariable **N**umber of **T**andem **R**epeats, número variable de repeticiones en tándem) presentan unas secuencias cortas —entre 10 y 100 pares de bases (pb)— que se repiten, dentro de un mismo cromosoma, un determinado número de veces; esta secuencia (también llamada **minisatélite**) se puede localizar también en el cromosoma homólogo y en otros cromosomas pero el número de repeticiones no tiene por qué coincidir (véase imagen adjunta).



En la imagen, se observa la gran variabilidad que muestra una misma repetición en tándem (VNTR), representada por los cuadros azules, entre cromosomas homólogos (expresados por las barras del mismo color) y en distintos pares de cromosomas (1, 2, 3 y 4). (MLB)

También hay VNTRs denominados **microsatélites** (o **STR**, **S**hort **T**andem **R**epeat, repeticiones cortas en tándem), en los que el tamaño de la secuencia que se repite es más pequeño (entre 1 y 10 pb). Existen muchos tipos de VNTR (tanto minisatélites como microsatélites) por lo que podemos afirmar que no hay dos personas que tengan idénticas repeticiones.

El descubrimiento de la huella genética

Las investigaciones de Alec Jeffreys se centraban en el gen de la mioglobina, que codifica una proteína similar a la hemoglobina localizada sobre todo en el músculo. Durante sus investigaciones Jeffreys encontró un fragmento de ADN que se repetía varias veces y que no codificaba los aminoácidos de la mioglobina. También observó que estas repeticiones se encontraban desperdigadas por todo el genoma y no solo en el gen de la mioglobina.

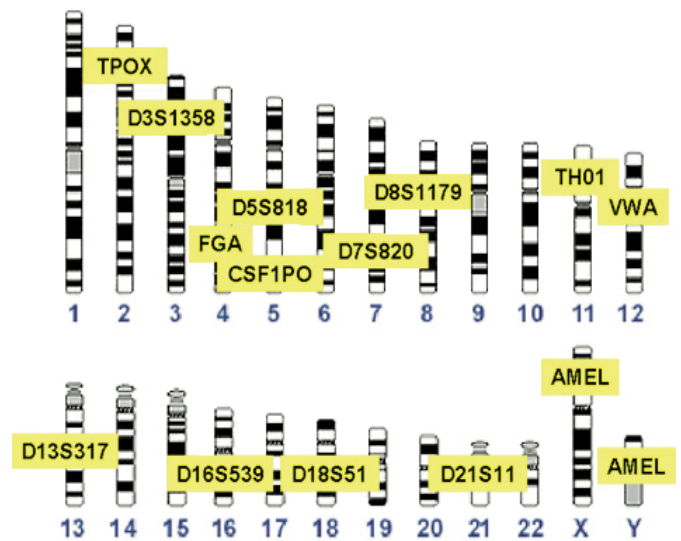
Utilizó esta secuencia como sonda en varias muestras de ADN de individuos distintos y los resultados que obtuvo le depararon una nueva sorpresa: la sonda había detectado muchas secuencias similares en todas las muestras, pero había tanta variabilidad de una a otra que, incluso entre las muestras procedentes de individuos de la misma familia, podía determinar a qué individuo pertenecía cada muestra.

UNIDAD 6

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

Para localizar estas regiones se utilizan sondas radiactivas tal como vimos en la técnica de la hibridación del ADN. El análisis de estas zonas suele mostrar un patrón de dos bandas, una heredada del padre y otra de la madre —recordemos que en la fecundación el padre aporta un juego de cromosomas (23) y la madre el otro (23); se heredan, lógicamente, las regiones VNTR presentes en esos cromosomas—.

Habitualmente, los perfiles de una sola región en dos personas no relacionadas entre sí son diferentes. Sin embargo, es posible que dos personas coincidan en una o dos regiones (véase cromosoma 3 de los individuos A y B; ambos presentan 7 repeticiones en uno de sus cromosomas del par), pero las posibilidades de coincidencia van disminuyendo drásticamente a medida que se incrementa el número de regiones comparadas. Por esta razón, cuando se usan los perfiles de ADN con finalidades médico-legales, se analizan un número suficientemente alto de regiones VNTR para garantizar la fiabilidad de la prueba. Por ejemplo, en Estados Unidos se ha creado una base de datos nacional, llamada CODIS (del inglés *Combined DNA Index System*, Sistema de Índice Combinado de ADN), que va recogiendo los perfiles genéticos de los criminales y de toda muestra tomada en el escenario de un crimen (en estos casos, se seleccionan y analizan 13 regiones STR (microsatélites).



En recuadros de fondo amarillo, nombres de los 13 marcadores STRs que constituyen el CODIS, así como su posición en los cromosomas del genoma humano. (DNA.gov)

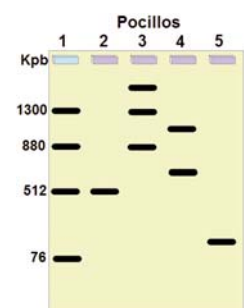
Basta con pequeñas cantidades de muestras de saliva, sangre, cabello o semen (que se pueden amplificar con la PCR) para determinar la culpabilidad o inocencia de un sospechoso. No obstante, hay que tener en cuenta que probar la inocencia solo requiere demostrar que la huella del ADN del acusado no coincide del todo con la del ADN recogido en el lugar del crimen; por el contrario, probar la culpabilidad requiere demostrar estadísticamente que las probabilidades de que otra persona distinta del acusado tenga la misma huella genética son despreciables; ha de haber una coincidencia total en las 13 regiones microsatélites.

Esta técnica también se utiliza en pruebas de paternidad, en la identificación de personas, para establecer relaciones evolutivas entre especies, etc.

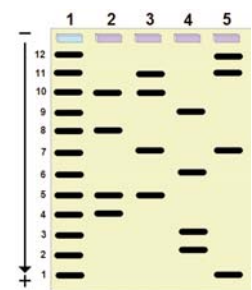


Actividades

1. Observa la imagen que representa la acción de la enzima de restricción EcoR1 y responde a las siguientes cuestiones:
 - a) ¿Entre qué nucleótidos rompe la enzima EcoR1 el fragmento 1? ¿Y en el caso del fragmento 2?
 - b) Indica las secuencias de los fragmentos 1 y 2 que se “pegan”.
2. ¿Qué tipo de mutaciones sufren los enfermos del síndrome “grito de gato”? ¿Y en el caso de la leucemia mielógena crónica?
3. En la imagen adjunta se puede observar el resultado de una electroforesis en gel de agarosa. En el pocillo 1 se han colocado unos marcadores cuyo tamaño se muestran en la figura —medidos en kilopares de bases (Kpb); es decir, mil pares de bases—. Indica cuántos fragmentos había en cada uno de los pocillos y cuál es su tamaño aproximado.



4. En la clonación se inserta un gen en un plásmido, ¿qué característica debe presentar el gen y el plásmido para que puedan recombinarse?
5. Uno de los primeros pasos de la PCR es calentar el tubo de ensayo para conseguir la desnaturalización del ADN. La velocidad de desnaturalización va a depender de determinadas características del ADN. Cita alguna de ellas.
6. ¿En qué se diferencia la PCR de la replicación del ADN?
7. En aproximadamente 2 horas se producen 25 ciclos de la PCR. ¿Cuántas veces se habrá incrementado un gen después de este tiempo?
8. ¿Qué diferencias y semejanzas encuentras entre la PCR y la clonación del ADN?
9. Una persona es detenida y acusada de un crimen porque el análisis de las regiones microsatélites del ADN (STRs) de las muestras obtenidas en el lugar del suceso coinciden con las suyas. Sin embargo, el detenido puede demostrar fuera de toda duda que no estuvo en ese lugar ni tuvo relación alguna con el suceso. Propón una posible explicación a este hecho.
10. Dos hombres se someten a una prueba de paternidad para determinar quién es el padre de un niño. Para ello se analizan dos regiones VNTR de cada una de las personas implicadas. El perfil de ADN obtenido se muestra en la imagen adjunta (en los pocillos 2, 3, 4 y 5, se observan los VNTRs de la madre, del niño, del hombre 1 y del hombre 2, respectivamente; en el pocillo 1, marcadores de longitud). Razona si alguno de los dos hombres puede ser el padre del niño.
11. Siguiendo con el problema anterior, ¿el análisis de tan solo dos regiones de VNTR es suficiente para establecer la paternidad de un individuo? Razona la respuesta.



➔ Recuerda

La **ingeniería genética** consiste en manipular el ADN de cualquier ser vivo. Utiliza como herramienta fundamental las **enzimas de restricción** que cortan el ADN en determinados sitios. Las técnicas de ingeniería genética más utilizadas son:

- ✓ **Hibridación de ADN**, se usa para localizar un gen concreto en un cromosoma.
- ✓ **La electroforesis del ADN en gel de agarosa**, con la cual se consigue separar fragmentos de ADN en función de su tamaño.
- ✓ **Clonación del ADN**, que permite generar copias de un gen de interés.
- ✓ **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, con esta técnica se obtiene *in vitro* y con extraordinaria rapidez, grandes cantidades de copias de un gen.
- ✓ **Perfil de ADN o huella de ADN**; es la tecnología capaz de identificar a un individuo a partir del análisis comparativo de sus VNTRs (número variable de repeticiones en tándem).

2. Aplicaciones de la ingeniería genética

Como acabamos de ver, actualmente disponemos de muchas técnicas que nos permiten manipular el ADN. Pero, ¿cuál es la finalidad de esta práctica? La respuesta es inmediata: podríamos, por ejemplo, tratar muchas enfermedades obteniendo hormonas humanas a gran escala o directamente corrigiendo los genes defectuosos.

Pero, ¿por qué limitarnos a la medicina? También sería interesante obtener huevos con bajo nivel de colesterol o aumentar la producción de alimentos vegetales logrando plantas resistentes a las plagas. Todas estas vías de investigación ya están abiertas; incluso actualmente se abren nuevas posibilidades, baste citar a modo de ejemplo el estudio de los genes responsables de la síntesis de las fibras de la tela de la araña para en un futuro producir industrialmente materiales muy resistentes y ligeros.

Analizaremos algunas de las aplicaciones de la ingeniería genética:

2.1. Terapia génica

La **terapia génica** es un tratamiento en el cual se manipula el material genético de una célula enferma para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función que les permita superar una alteración. Esencialmente consiste en modificar el genotipo de un organismo para que varíe su fenotipo.

Existen dos tipos de terapia génica: la somática y la de la línea germinal.

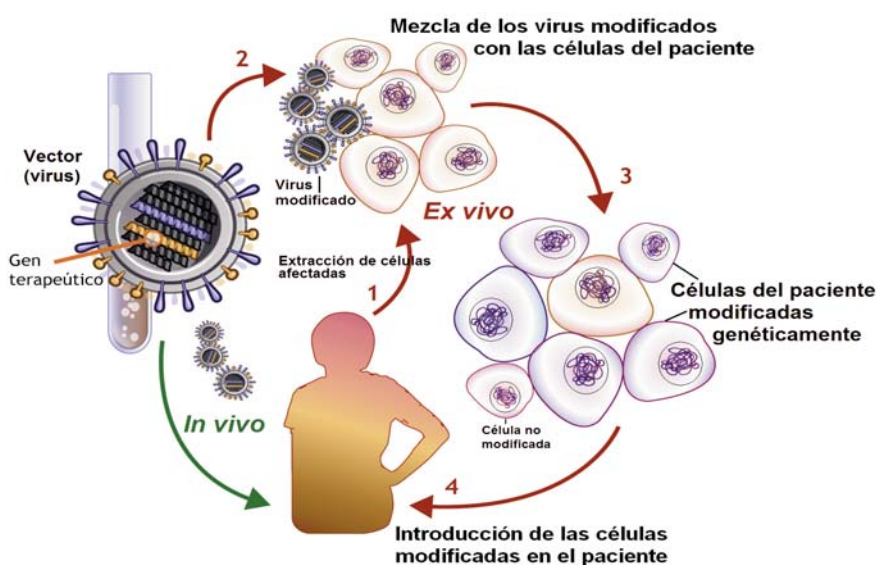
- **Terapia génica somática**

Con ella se trata de corregir la enfermedad tratando algunas células del cuerpo (**soma**) de la persona enferma. Por lo tanto, los resultados se circunscriben al individuo tratado y no se transmiten a la descendencia. Para introducir el gen terapéutico (gen sano), se utiliza como vector un virus, que previamente se ha modificado para que no cause enfermedad.

La transferencia del vector a las células somáticas se puede realizar directamente a la sangre del paciente desde donde llegará a las células diana (**in vivo**) o bien se puede hacer en el laboratorio (**ex vivo**). En este último caso, se extraen algunas células del tejido afectado y se ponen en contacto con el vector. Una vez modificadas, las células se reinyectan al paciente.

La terapia génica *ex vivo* se ha utilizado para el tratamiento de la **Inmunodeficiencia severa combinada** (que se da en los llamados “niños burbuja”) en la que la presencia de un gen anormal —en el 45 % de los casos se debe a una mutación de un gen situado en el cromosoma X— causa una grave disfunción del sistema inmune que condena a estos niños a su total aislamiento ya que en caso contrario mueren antes de los dos años por infección masiva.

La terapia génica también se está ensayando en el tratamiento de los melanomas malignos (un tipo de cáncer de piel) y en la artritis reumatoide.



Terapia génica somática *in vivo* (flecha verde) y *ex vivo* (flecha roja). El vector utilizado es un virus. (MLB)

- **Terapia génica de la línea germinal**

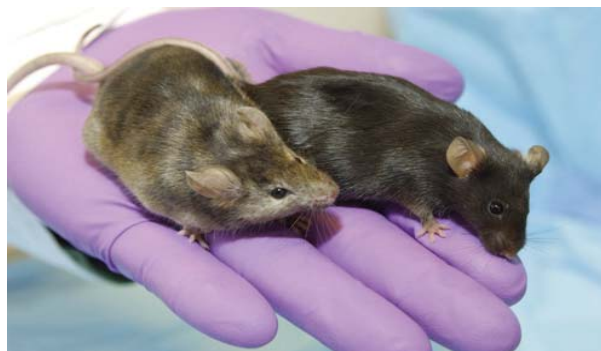
La terapia génica de la línea germinal consiste en introducir nuevos genes en células germinales (óvulos y/o espermatozoides) antes de que tenga lugar la fecundación. El embrión formado está, pues, genéticamente modificado y, en consecuencia, todas las células del nuevo individuo, incluidas las células que formarán los gametos (células germinales), estarán transformadas genéticamente y podrán transmitir sus características a las generaciones futuras.

Esta terapia corrige las enfermedades de origen genético tanto en el propio paciente como en las generaciones futuras. Sin embargo, esta técnica solo se utiliza en animales de laboratorio debido a los problemas éticos que plantea y que serán analizados en el último epígrafe.

2.2. Organismos genéticamente modificados

La ingeniería genética permite modificar el material genético de las células germinales de los organismos con el objetivo de otorgarle una característica específica. A estos organismos cuyo material genético ha sido manipulado y alterado en el laboratorio se les denomina **organismos genéticamente modificados (OMG)**. La modificación genética se realiza de dos maneras:

- Anulando o alterando ciertos genes presentes en un organismo de manera que esta modificación se transmita a la descendencia.
- Transfiriendo genes de un organismo a otro ya sea de la misma especie o de una especie diferente. Es este caso se obtiene un **organismo transgénico** caracterizado por poseer un gen, o varios, procedente de otro organismo que le otorga cierta particularidad.



En la imagen, ratones de laboratorio; a la derecha un ratón normal; a la izquierda, ratón knock-out al que se le ha eliminado un gen que afecta al crecimiento del pelo. Los ratones knock-out han sido modificados por ingeniería genética para que uno o más genes estén inactivados. (genome.gov)

El gen foráneo o **transgen** se obtiene mediante las técnicas de ingeniería genética anteriormente descritas; posteriormente, se inserta en el organismo huésped por diferentes métodos (mediante un vector, por microinyección, por pistolas génicas que lanzan “balas” de ADN, por descargas eléctricas...) de tal manera que el ADN extraño llegue al núcleo de la célula huésped y se integre en su material genético. Cuando el transgen se expresa en el organismo transgénico elabora las mismas proteínas que las que construye en el organismo de origen.

Los organismos genéticamente modificados pueden considerarse “organismos de diseño” y esto ha dado pie a que puedan ser patentados. Entre los organismos modificados genéticamente tenemos:

A. Animales transgénicos

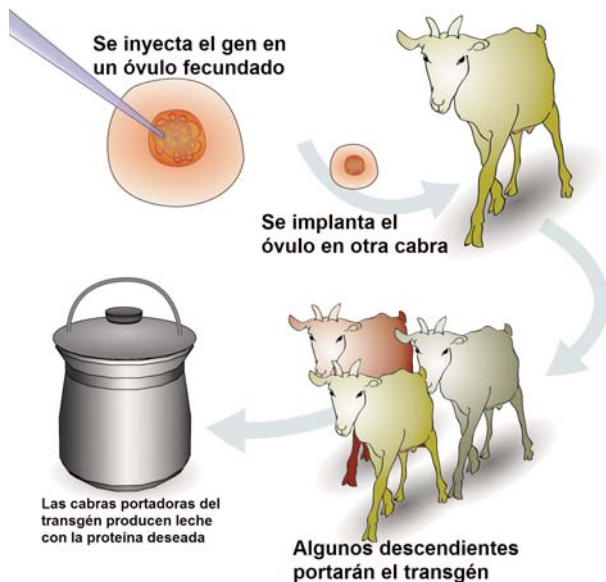
En 1982 se obtuvieron los primeros ratones transgénicos gigantes utilizando el gen de la hormona de crecimiento de la rata. Con este y otros experimentos se demostró que un gen de una especie podía introducirse en otra, integrarse en su material genético, ser funcional y transmitirse a la descendencia. A partir de ese momento se han creado animales transgénicos con distintas finalidades:

- **La obtención de modelos experimentales para el estudio de las enfermedades.** Se han formado ratones que desarrollan patologías humanas como el párkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, el alzheimer...; estos animales son utilizados para investigar el origen de estas enfermedades y para probar los posibles tratamientos que se pueden aplicar.

UNIDAD 6

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

- **Obtención de órganos compatibles con el ser humano.** Como vimos en la Unidad 5, el principal problema que presenta el receptor de un xenotrasplante es el rechazo. Para evitarlo, se inoculan genes humanos en un animal para que sus órganos tengan los antígenos del receptor y así evitar la reacción del sistema inmunitario (rechazo). El animal más utilizado con esta finalidad es el cerdo, ya que sus órganos tienen un tamaño semejante a los del ser humano. Actualmente están muy avanzadas las investigaciones sobre la creación de riñones porcinos para su trasplante en seres humanos.
- **Producción de sustancia terapéuticas.** Algunos animales transgénicos han sido diseñados para producir grandes cantidades de determinadas proteínas humanas, que son difíciles de obtener por otros medios. En estos casos, además del gen, se ha de introducir en la célula huésped una secuencia específica de ADN que indique en qué células se ha de expresar ese transgen.



En la imagen se esquematiza cómo se obtiene una cabra transgénica que produce leche con la hormona de crecimiento humana. El método consiste en inyectar el gen de interés (en este caso, el que determina la hormona del crecimiento) en un óvulo fecundado de cabra. Posteriormente se implanta el óvulo en una madre adoptiva. La leche de la cabra transgénica contiene la hormona del crecimiento, que puede aislarse y ser utilizado en medicina. (MLB).

Actualmente hay ovejas transgénicas en cuya leche se puede localizar una proteína humana, la α -antitripsina que se emplea para curar el edema pulmonar. En otros casos, las ovejas transgénicas producen determinadas proteínas que participan en la coagulación de la sangre y que son esenciales en el tratamiento de ciertos tipos de hemofilia. En los ejemplos mencionados, la secuencia específica indica que son las células productoras de leche las que han de expresar el transgen. A estos animales productores de sustancias útiles se les denomina **biorreactores**.

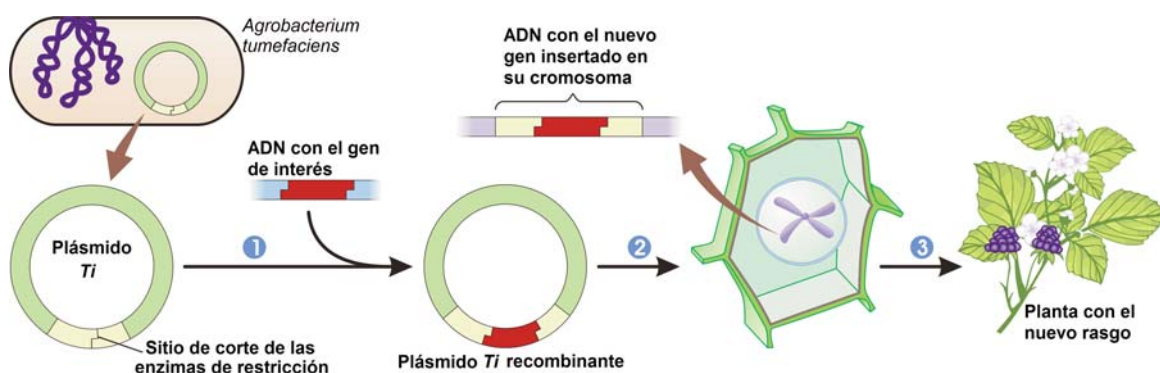
El uso de estos animales como biorreactores ha dado lugar a la creación de las llamadas **granjas farmacéuticas** en las que se crean y crían animales transgénicos (vacas, ovejas, cabras o cerdos) que producen leche con las proteínas terapéuticas humanas.

B. Plantas transgénicas

Mediante ingeniería genética se han modificado un gran número de plantas para hacerlas más útiles para el ser humano: son las plantas transgénicas. Las técnicas utilizadas para su creación se clasifican en:

- **Técnicas directas.** En este caso se inyectan directamente los genes en las células vegetales o se insertan mediante una pistola génica. Los transgenes introducidos se incorporan a los cromosomas de las células vegetales y a partir de ellas se desarrollará la planta transgénica.
- **Técnicas indirectas.** Para introducir nuevos genes en una planta se pueden utilizar el plásmido *Ti* (*tumor inducing*, "inductor del tumor") de una bacteria, la *Agrobacterium tumefaciens*, que se encuentra en el suelo y que infecta determinadas especies de plantas causando tumores o agallas.

Mediante técnicas de ingeniería genética se extraen del plásmido los genes causantes de los tumores y se insertan aquellos genes que interesen clonar. Posteriormente el nuevo plásmido se inserta en la bacteria que a su vez se introduce en un cultivo de células vegetales. A partir de estas últimas, se desarrollarán plantas con las nuevas características y sin tumores. De esta forma se ha introducido el gen *Bt* de la bacteria *Bacillus thuringiensis*, que codifica para una sustancia insecticida, en el algodón, las patatas, el maíz...



Transferencia de genes mediante el plásmido Ti de *Agrobacterium tumefaciens*. En 1, inserción del ADN con el gen que interesa en el plásmido, gracias a la ayuda de las enzimas de restricción y las ligasas; 2, introducción del plásmido recombinante en un cultivo de células vegetales; 3, formación de plantas modificadas genéticamente a partir del cultivo celular. (ASH)

La obtención de plantas transgénicas tiene como finalidad:

- **Favorecer su resistencia** a los herbicidas, a las plagas, a las heladas o al exceso de acidez o salinidad del suelo.
- **Mejorar el valor nutritivo** de las plantas utilizadas en agricultura, por ejemplo, el *arroz dorado*, obtenido por ingeniería genética, contiene altas concentración de β -caroteno, un precursor de la vitamina A (el déficit de esta vitamina provoca ceguera en niños en muchas regiones de África y Asia).
- **Retrasar la maduración** de los frutos, por ejemplo, los tomates.
- **Producir sustancias de interés farmacológico** como, por ejemplo, anticuerpos (en seres humanos se ha probado con éxito un anticuerpo producido por ingeniería genética y que actúa contra un antígeno de la bacteria *Streptococcus mutans*, agente causal de la caries dental).

Actualmente, los cultivos de plantas transgénicas solo tienen dos o tres rasgos diferentes; la mayoría son tolerantes a herbicidas o resistentes a plagas e insectos. Los principales cultivos transgénicos son el maíz, la soja, el arroz, las patatas, el algodón y el tomate.

C. Microorganismos genéticamente modificados

Ya desde la antigüedad se han utilizado los microorganismos para la obtención de determinados productos (vino a partir del zumo de la uva, yogur o queso a partir de la leche...), es lo que se conoce como **biotecnología tradicional**. En la actualidad, se utilizan técnicas de ingeniería genética para modificar microorganismos (**biotecnología microbiana**) y obtener beneficios en diversos campos:

- **En la industria alimentaria.** En bacterias y hongos se insertan genes que codifican para determinadas enzimas; por ejemplo, la bacteria *Bacillus subtilis* transgénica se añaden a la harina para mejorar la textura y el sabor del pan, también en el proceso de fabricación de la cerveza para clarificarla.
- **En la Industria farmacéutica.** Por manipulación genética de microorganismos, como *Escherichia coli*, se obtienen hormonas como la insulina, la hormona de crecimiento o la hormona estimulante del folículo, y también vacunas, como la de la hepatitis B.
- **En medio ambiente.** Los microorganismos degradan, asimilan y/o metabolizan de forma natural moléculas orgánicas, en ocasiones tóxicas, transformándolas en moléculas más pequeñas e inoñas. Este proceso se denomina **biodegradación** y se emplea en el tratamiento de las mareas negras y en la recuperación de suelos contaminados.
- También se utilizan microorganismos genéticamente modificados para obtener determinadas sustancias de interés industrial como las enzimas que se añaden en los detergentes para quitar las manchas...

UNIDAD 6

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

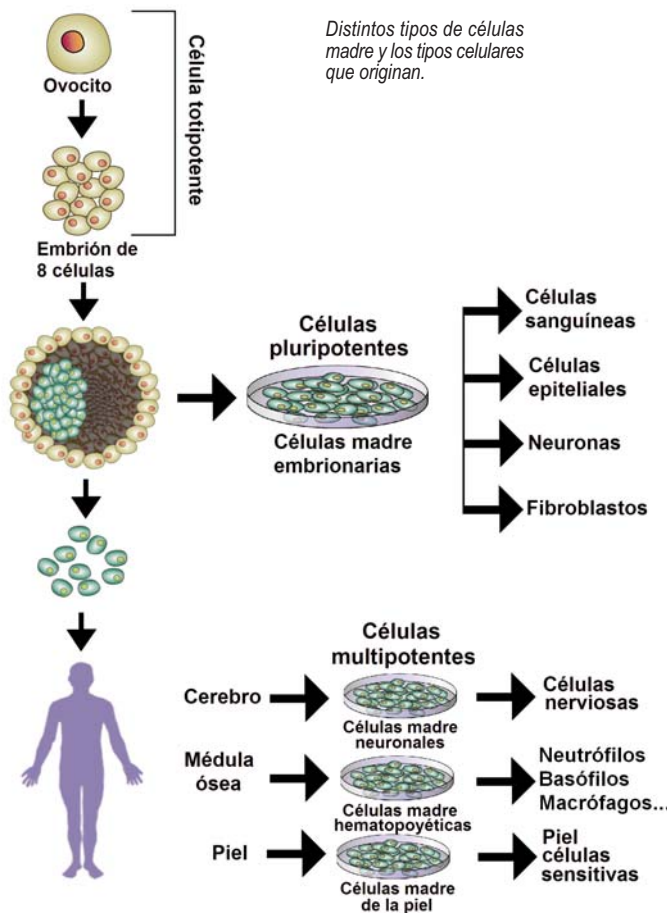
2.3. Técnicas de diagnóstico prenatal

Hasta hace pocos años, para detectar posibles anomalías cromosómicas en un embrión o feto se solía realizar un análisis del cariotipo (véase la Unidad 3) cuyo resultado tardaba varias semanas. Actualmente se pueden diagnosticar rápidamente estas alteraciones (en 24 horas) utilizando una técnica mixta de QF-PCR (*quantitative fluorescence polymerase chain reaction*, fluorescencia cuantitativa de la reacción en cadena de la polimerasa). Por un lado, la PCR nos permite obtener gran cantidad de material genético y, por otro, la fluorescencia nos permite cuantificarla.

En el diagnóstico preimplantacional, se utiliza el FISH (ya descrito con anterioridad al hablar de la hibridación del ADN) y la técnica del **cariotipo molecular** conocida también como **CMA** (por sus siglas en inglés *Chromosomal Microarray Analysis*). Esta técnica permite identificar con gran precisión, en tan solo uno o dos días, deleciones y amplificaciones de regiones cromosómicas completas por lo que se pueden detectar, por ejemplo, anomalías que producen retrasos mentales severos.

2.4. Las células madre

Los organismos pluricelulares superiores, como es el caso de los mamíferos, están formados por billones de células. Estas células no son todas iguales ni tienen la misma función. Por ejemplo, una célula plasmática, proveniente de un linfocito B, solo fabrica anticuerpos y una célula muscular solo se contrae. Pero, además, si un linfocito B se divide solo originará linfocitos de memoria o células plasmáticas (véase la Unidad 5) y ningún otro



tipo de células —este tipo de células se denominan **unipotentes**—. Sin embargo, otras células se originan a partir de una célula que al dividirse es capaz de generar un gran número de tipos distintos de células (por ejemplo, los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos..., proceden todos ellos de una misma célula). Este tipo de células capaces de originar un **linaje** o estirpe celular son **multipotentes**.

Tanto las células unipotentes como las multipotentes se han originado a partir de una única célula, el **cigoto**, resultado de la unión de un óvulo y un espermatozoide. El cigoto tiene capacidad de formar todos los tipos de células de un organismo, se trata, pues, de una **célula totipotente**, capaz de producir un organismo completo y de dividirse indefinidamente.

Durante los cinco días siguientes a la fecundación, el cigoto se divide por mitosis (origina 2, 4, 8, 16..., células). Cada una de estas células, si es separada del resto, es capaz de producir un individuo completo. Por tanto, son también células totipotentes.

A partir del quinto día del desarrollo embrionario humano se forma el **blastocisto**, una estructura constituida por una capa externa de células, el **trofoblasto**, que formará la placenta, y una agrupación de células interna, la **masa celular interna**, en contacto con una gran cavidad interior, que dará lugar a todos

los tejidos del nuevo individuo, es decir, a partir de ellas se formará el feto. En este caso, las células del interior del blastocisto son **pluripotentes**, puesto que una sola de estas células ya no es capaz de generar un individuo completo (el feto no se puede desarrollar porque necesita el trofoblasto).

A estas células indiferenciadas con capacidad de dividirse indefinidamente sin perder sus propiedades y que en condiciones adecuadas pueden producir células que por diferenciación se convertirán finalmente en tipos celulares especializados, se denominan **células madre** o **células troncales (SC, del inglés *stem cell*, célula madre)**.

Existen dos grandes grupo de células madre:

- **Células madre embrionarias (ESC, del inglés *embryonic stem cells*)**. Son **células totipotentes o pluripotentes**, capaces de originar todos los tipos celulares.
- **Células madre adultas (ASC, del inglés *adult stem cells*)**. Son **células multipotentes**, capaces de generar un número limitado de tipos de células estrechamente ligadas entre sí; es decir, pertenecientes a un mismo **linaje celular**. Por ejemplo: las células madre hematopoyéticas, localizadas en la médula ósea, producen diferentes tipos de células sanguíneas (neutrófilos, macrófagos, basófilos...).

Investigaciones recientes han puesto de manifiesto que las células madre de la médula ósea, además de formar las células sanguíneas, pueden originar células musculares y nerviosas. Es decir, se ha demostrado la posibilidad de **reprogramar** células madre adultas que posteriormente pueden ser inyectadas en otros órganos (corazón, músculos, hígado, pulmón...) y se transforman, *in situ*, en células de esos tejidos.

Se abre todo un mundo de posibilidades en la utilización terapéutica de las células madre adultas ya que presentan la misma carga genética que el individuo del que se extrae, y sobre el que serán utilizadas, pero su manipulación no provoca serios problemas éticos como sucede en el caso de las células madre embrionarias.

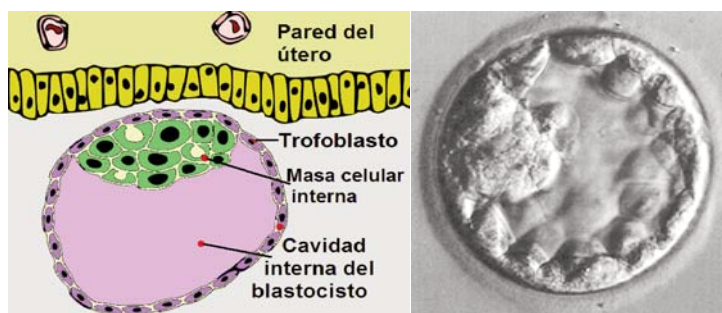
2.5. La clonación reproductiva y la clonación terapéutica

Como ya sabes, la clonación permite obtener copias de un "original" idénticas entre sí y por supuesto idénticas al propio original. Dependiendo del "original", se puede hablar de **clonación de ADN** (ya estudiada en el epígrafe 1), de **clonación reproductiva** y de **clonación terapéutica**. A continuación estudiaremos las dos últimas:

A. Clonación reproductiva

El fenómeno es común en la naturaleza, ya que existen seres vivos que se reproducen asexualmente —se da en esponjas, celentéreos, anélidos, equinodermos...; pero sobre todo es muy frecuente en plantas—. En todos estos casos, los descendientes son genéticamente idénticos a su progenitor. En animales más complejos, el fenómeno no se da de forma natural pero si se ha logrado gracias a las técnicas de la ingeniería genética.

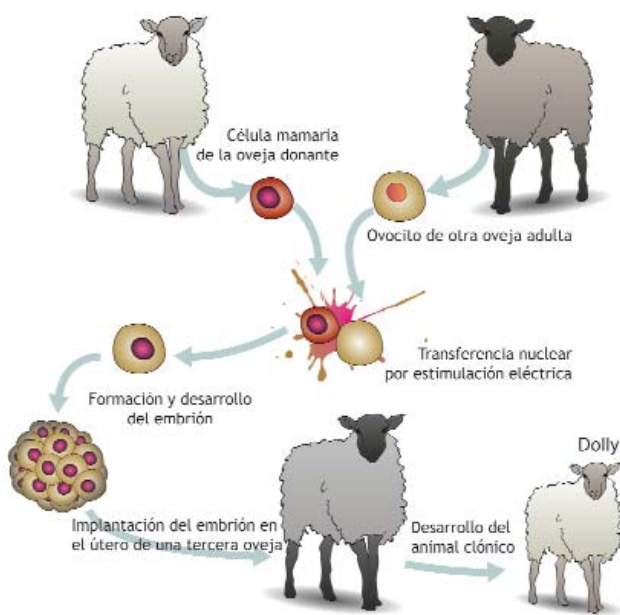
El primer mamífero clonado fue la oveja Dolly (1996-2003). Fue obtenida por científicos del Instituto Roslin de Edimburgo (Escocia) a partir de una célula mamaria de una oveja adulta. Para ello se utilizó la técnica de **transferencia nuclear** que consistió en eliminar el núcleo de un óvulo de un animal donante y sustituirlo por el de una célula somática del animal que se quiere clonar —previamente el núcleo de la célula somática tuvo que ser desdiferenciado y reprogramado (recordemos que se trata de una célula unipotente); hubo, pues, que reprogramarla para que se comportara como un cigoto—.



El blastocisto está formado por una capa externa denominada trofoblasto, formada por unas 70 células, y una masa celular interna constituida por unas 30 células que son las células madres embrionarias que tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares que aparecen en el organismo adulto, dando lugar a los tejidos y órganos del ser humano. Esquema de un blastocisto e imagen microscópica de un blastocisto. (Wikimedia Commons)

UNIDAD 6

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA



Clonación reproductiva de la oveja Dolly. (MLB)

El núcleo ya reprogramado es transferido a un **ovocito** de otra oveja y mediante electroestimulación se consiguió su fusión. Se obtiene una nueva célula que se multiplica formando un embrión; este se implanta en el útero de una hembra de la misma especie para que finalice su desarrollo embrionario. El individuo que se obtiene, en este caso Dolly, es genéticamente idéntico al individuo del que procede el núcleo implantado.

A los 5 años Dolly comienza a padecer una artritis que le produce muchos dolores al caminar; a los 7 años Dolly fue sacrificada debido a una grave enfermedad pulmonar común en las ovejas fuertemente establecidas (las ovejas de la raza de Dolly tienen una expectativa de vida de entre 11 y 12 años). Los científicos del Instituto Roslin no han hallado conexión entre su condición de clon y su muerte. Sin embargo, la edad genética de Dolly al nacer, observable en la morfología de sus cromosomas, era de 6 años, que coincidía con la edad de la oveja donadora, por lo que se especula que este hecho pudiera ser un factor agravante de la enfermedad de Dolly.

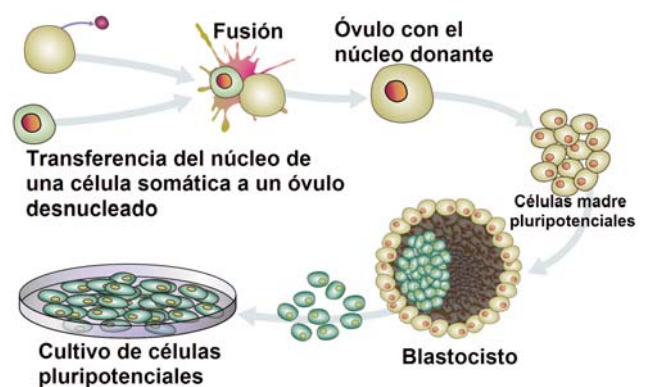
En los meses siguientes al nacimiento de Dolly, se comunicó la obtención de un gran número de terneras clónicas.

La clonación reproductiva presenta muchas dificultades. Los embriones clonados rara vez completan el desarrollo embrionario y los animales clonados sufren distintas enfermedades y mueren prematuramente. Sin embargo, la técnica utilizada en el caso de Dolly abrió el camino de la clonación terapéutica que es la base del desarrollo de la **medicina reparadora**.

B. Clonación terapéutica

La **clonación terapéutica** es una técnica que pretende conseguir una gran cantidad de células madres embrionarias con la finalidad de obtener tejidos para poder trasplantarlos en el futuro al individuo donante.

Al igual que en la clonación reproductiva, se ha de aislar el núcleo de una célula somática de un individuo adulto y realizar una transferencia nuclear a un óvulo desnucleado de una mujer donante. A continuación se estimula al óvulo para que comience a dividirse y se forme el embrión. Cuando se halla creado el blastocisto, se extraen las células madre y se mantienen en un cultivo. Estas células pluripotentes se diferenciarán en distintos tipos de células que serán usadas posteriormente para regenerar los tejidos necesarios para ser trasplantados, sin que se produzcan problemas de rechazo en el paciente.



Las células pluripotentes obtenidas en la clonación terapéutica pueden ser utilizadas para reparar cualquier tejido del donante sin problemas de rechazo. (MLB)

El principal problema de la clonación terapéutica es conseguir que las células madre se diferencien hacia un tipo específico de tejido, por ejemplo, a formar células hepáticas. Además, en muchos casos se producen fallos en la replicación del ADN que da lugar a la formación de tumores, o bien, en otros casos, se produce una respuesta inadecuada a determinados factores lo que conduce al suicidio celular (apoptosis). A ello se suman los numerosos problemas éticos y legales de los que hablaremos al final de la unidad. Todos estos inconvenientes hacen que la clonación terapéutica esté en una fase experimental.



Actividades

12. La terapia génica se aplica con relativo éxito en enfermedades cuyo origen radica en alteraciones de alelos recesivos de un determinado gen. Sin embargo, no es válida para enfermedades producidas por alelos dominantes. Propón una explicación a este hecho.
13. ¿Los ratones knock-out son animales transgénicos? Razona la respuesta.
14. Describe qué pasos y técnicas de ingeniería genética serían necesarios para la obtención de un organismo transgénico.
15. El maíz transgénico, diseñado para expresar las proteínas insecticidas de la bacteria *Bacillus thuringiensis* (Bt), constituye más de 63 % de los cultivos de esta planta en EEUU y ha logrado que los daños ocasionados por las larvas de la polilla *Ostrinia nubilalis* (que provocan la enfermedad llamada *piral del maíz*) estén en mínimos históricos en algunas zonas de EEUU. Por otra parte, la producción de los cultivos de maíz no transgénico de estas mismas zonas también aumentó y generó importantes beneficios económicos. Propón una explicación a este hecho.
16. ¿Qué característica deben presentar las células de las esponjas, celentéreos, algunos gusanos y las estrellas de mar para que estos animales se reproduzcan asexualmente?
17. ¿Qué genes se expresarán en una célula madre totipotente? ¿Y en una pluripotente? ¿Y en el caso de una multipotente?
18. Dolly fue sometida a una prueba para comprobar que efectivamente era un clon de la oveja donante del núcleo. ¿Qué tipo de prueba pudo ser?
19. ¿Dos individuos clónicos han de ser idénticos? Razona la respuesta.
20. Hace unos años se descubrió en Siberia un mamut congelado. Como sabes, esta especie está extinguida. Contesta a las siguientes preguntas:
 - a) ¿Podría clonarse utilizando las técnicas actuales? ¿Cuál es el principal problema con el que se encontrarían los científicos?
 - b) ¿Qué tipo de clonación se utilizaría?
 - c) En el caso de que la clonación fuera posible, ¿qué pasos deberían seguirse para conseguir “resucitarlo”?
21. ¿Por qué en la clonación terapéutica no se producen problemas de rechazo?



Recuerda

La ingeniería genética tiene múltiples aplicaciones entre las que destacan:

- ✓ **Terapia génica.** Su objetivo es corregir algunas enfermedades cuya causa es el mal funcionamiento de un gen. En el ser humano solo se aplica en las células somáticas.
- ✓ **Creación de organismos genéticamente modificados (OMS).** Los OMS son organismos cuyo material genético es manipulado en laboratorios donde han sido diseñados o alterados deliberadamente. En el caso de recibir genes de otro organismo, ya sea de la misma especie o de otra distinta, reciben el nombre de **organismos transgénicos** y el gen foráneo se llama **transgén**.
- ✓ **Técnicas de diagnóstico prenatal.** Permiten localizar en pocas horas anomalías que afectan a los preembriones o embriones
- ✓ **La obtención y manipulación de células madre.** Las células madres pueden producir cualquier tipo de células especializadas. Hay dos tipos: las **células madre embrionarias** y las **células madre adultas**.
- ✓ **La clonación reproductiva**, que permite obtener un nuevo individuo idéntico a otro, y la **clonación terapéutica**, que tiene como finalidad obtener células madre para generar los tejidos necesarios para ser trasplantados en un paciente sin que se produzca rechazo.

3. La reproducción asistida

La reproducción asistida es un conjunto de técnicas, que incluyen la manipulación de los gametos, cuya finalidad es lograr un embarazo.

Entre las **técnicas de reproducción asistida** están:

- **La inseminación artificial.** Consiste en depositar el semen en el útero de la mujer. El semen es preparado previamente con el fin de concentrar y seleccionar los espermatozoides dotados de mayor movilidad. Esta técnica es útil en casos de infertilidad masculina originada por un bajo porcentaje de espermatozoides viables. También puede utilizarse en los casos de mujeres sin pareja que desean tener un hijo y que pueden utilizar el semen cedido por un donante anónimo y depositado en un banco de semen.
- **Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides.** Consiste en inyectar directamente un espermatozoide en el óvulo mediante una microaguja. El espermatozoide se selecciona al azar, teniendo en cuenta únicamente que su aspecto y movilidad sean normales. Esta técnica se utiliza en los casos de infertilidad masculina severa.
- **La fecundación *in vitro*.** Es una técnica de reproducción asistida que se utiliza en los casos en los que existe obstrucción de las trompas de Falopio. Consiste en la extracción de los óvulos de una mujer (tras un proceso de estimulación ovárica) y su fecundación con los espermatozoides de un varón en el laboratorio. Se origina un gran número de preembriones que son conservados para su futura utilización. Algunos de estos embriones se implantan, pasados unos días, en el útero materno mediante transferencia intrauterina.

Tras lograr su objetivo, la fecundación, los óvulos, el semen y los preembriones no utilizados se almacenan y se conservan, utilizando nitrógeno líquido, en bancos especializados durante un periodo de tiempo fijado por la legislación de los diferentes países. Durante este periodo pueden ser utilizados por la pareja o pueden donarlos voluntariamente con fines reproductivos o para la investigación.

Además de ser adecuada para resolver diversos problemas de infertilidad, la fecundación *in vitro* es una técnica utilizada en aquellos casos en los que es necesario realizar

una selección de embriones para evitar posibles enfermedades genéticas graves o sin tratamiento curativo, u otras alteraciones que podrían afectar a la viabilidad del embrión. Para ello, y antes de implantar el embrión, se extraen de un preembrión de solo 8 células, una célula para realizar un **diagnóstico preimplantacional**.

El diagnóstico preimplantacional y la fecundación *in vitro* también se utilizan para lograr el nacimiento de niños sin una determinada enfermedad y compatibles con sus hermanos enfermos. Estos “niños a la carta” pueden actuar como donantes y así su hermano podrá curarse de su enfermedad.



Obtención de dos células del preembrión para realizar un diagnóstico preimplantacional. (Dominio público)



Actividades

22. Para realizar un diagnóstico preimplantacional durante la fecundación *in vitro*, se extrae una célula de un embrión de 8 células. ¿Afectará este hecho al futuro desarrollo del embrión? Razona la respuesta.



Recuerda

- ✓ La **reproducción asistida** tiene como objetivo permitir que las personas que presentan algún problema de esterilidad tengan descendencia.
- ✓ Las **técnicas de reproducción asistida** que se utilizan dependen del tipo de esterilidad:
 - **Inseminación artificial.** Está indicada en los casos de infertilidad masculina y consiste en introducir el semen, seleccionando y concentrando previamente los espermatozoides móviles, en el útero.
 - **Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.** Indicada en los casos de esterilidad masculina severa. Consiste en inyectar directamente un espermatozoide en un óvulo.
 - **Fecundación *in vitro*.** Esta técnica se utiliza cuando la causa de la infertilidad es el bloqueo de las trompas de Falopio. La fecundación se produce en el laboratorio, y una vez seleccionados los preembriones se implantan en el útero.

Previamente a la fecundación *in vitro* se puede realizar un diagnóstico preimplantacional para seleccionar embriones sanos y viables.

4. El Proyecto Genoma Humano

El **genoma humano** es el conjunto de todos los genes que posee nuestra especie distribuidos entre los 23 pares de cromosomas que tenemos en nuestras células.

En 1990 se inició un ambicioso proyecto, el **Proyecto Genoma Humano (PGH)**, cuyo objetivo era localizar y secuenciar todos los genes humanos. En el proyecto, liderado por Estados Unidos, participaron equipos de distintos países como Gran Bretaña, Francia, Alemania, Japón... En el 2001 se presentó el primer borrador, y en el 2003, coincidiendo con el cincuentenario de la publicación de la estructura de la doble hélice del ADN, se completó el PGH. El genoma humano fue declarado Patrimonio de la humanidad por la UNESCO en 1997.

Algunas de las conclusiones obtenidas por el PGH resultaron sorprendentes y, como suele ocurrir en la ciencia, un descubrimiento plantea nuevas incógnitas y desafíos. Algunas de las conclusiones más importantes son:

- El genoma humano está formado por 3 000 millones de pares de nucleótidos.
- El genoma humano tiene entre 20 000 y 25 000 genes.
- Tan solo un 5 % del ADN humano contiene genes portadores de instrucciones para sintetizar proteínas. Se desconoce la función de 95 % de ADN restante, si bien se sugiere que pueden ser pseudogenes, fragmentos de genes, restos de ADN de los virus que han infectado nuestra especie...
- El 35 % del ADN contiene secuencias repetitivas, a las que coloquialmente se les llama "basura". Se piensa que aunque no codifican ninguna proteína útil para la célula, pueden ser esenciales en la regulación de la expresión de los genes y en su interacción. Estas secuencias repetitivas se utilizan como sondas para hallar el perfil de ADN o huella del ADN.
- Cada persona comparte un 99,99 % del código genético con el resto de los seres humanos. Solo 1 250 "letras" separan una persona de otra.

El objetivo del PGH fue no solo secuenciar los tres mil millones de pares de bases del genoma humano, objetivo ya alcanzado, sino también identificar todos los genes, objetivo que se pretende alcanzar en un futuro aún lejano. La información obtenida se almacena en bases de datos como el *Database of human genome* y el *GenBank*.



Actividades

23. El Proyecto Genoma Humano ha permitido secuenciar el ADN humano, ¿significa esto que el genoma está totalmente descifrado? Razona la respuesta.



Recuerda

- ✓ El **genoma humano** es el conjunto de todos los genes que posee nuestra especie distribuidos en los 23 pares de cromosomas que tenemos en las células.
- ✓ Tan solo el 5% del ADN contienen genes codificadores de proteínas.
- ✓ La función del 95% restante es desconocida y las teorías más aceptadas actualmente postulan que este ADN procede de virus y bacterias que en algún momento han infectado a los antepasados de nuestra especie.

5. La bioética

Como hemos visto a lo largo de esta unidad, la medicina, la agricultura, la farmacología, la investigación forense y la mejora del medio ambiente han experimentado una revolución como consecuencia de la aplicación de las técnicas de la ingeniería genética, especialmente las que hacen referencia al ADN recombinante. Ahora bien, la capacidad de alterar el genoma de organismos vivos también plantea una serie de problemas científicos y éticos que afectan a toda la sociedad, por lo que han de ser los estados los que han de valorar los riesgos y beneficios de estas prácticas y decidir en consecuencia.

En España la **Ley de Investigación Biomédica** prohíbe expresamente la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación, pero permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células madre embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación siempre y cuando no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin. Además, esta ley regula las técnicas de transferencia nuclear con fines terapéuticos y prohíbe la clonación reproductiva o la creación de embriones destinados a la investigación.

A pesar de que la legislación parece clara, a veces se producen situaciones que pueden acogerse a distintas interpretaciones de la ley. Para dilucidar estos casos, se han creado los llamados **comités de bioética** que estudian los problemas éticos que surgen en la aplicación de la biotecnología y resuelven en consecuencia.

Algunas de los aspectos más polémicos de la aplicación de la ingeniería genética son:

- **Destino de los embriones humanos**

Las células madres embrionarias se extraen de tres fuentes distintas: fetos procedentes de abortos, embriones procedentes de las clínicas de reproducción asistida y embriones creados por clonación terapéutica. Estos últimos son los que presentan el mayor problema ético, pues los embriones son creados con esta finalidad exclusiva y se destruyen durante el proceso de obtención de dichas células. Está prohibida en la casi totalidad de los países.

Otra fuente de embriones es durante una de las técnicas utilizadas en la reproducción asistida, la fecundación *in vitro*. Actualmente para que la técnica tenga éxito se necesita formar un gran número de embriones. Los embriones sobrantes de los tratamientos realizados se conservan congelados en nitrógeno líquido (criopreservación) durante cinco años. A partir de esta fecha los embriones ya no pueden ser utilizados en nuevos tratamiento de fecundación. Aquí es donde surge el problema: ¿qué se hace con ellos?, ¿se destruyen o se utilizan para obtener células madre y salvar la vida de otras personas?

Además, las técnicas de reproducción asistida tienen muchas implicaciones éticas, ya que la selección de gametos y la producción y manipulación de embriones puede dar lugar a utilizaciones indebidas. Las comisiones y comités de bioética de las administraciones, hospitales y centros de investigación son fundamentales para evitar las posibles prácticas indebidas.

Las células madre adultas no presentan estos inconvenientes, por lo que se están potenciando las investigaciones que permitan obtener células multipotentes.

UNIDAD 6

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

- **La terapia génica**

Como hemos visto, esta técnica tiene un enorme potencial terapéutico, pero solo debería utilizarse para beneficiar a pacientes afectados por ciertas enfermedades, nunca con una vía que conduzca a la **eugenesia**.

- **El genoma humano**

Los problemas asociados al conocimiento del genoma humano son dos: las patentes de genes y el conocimiento del genoma de una persona.

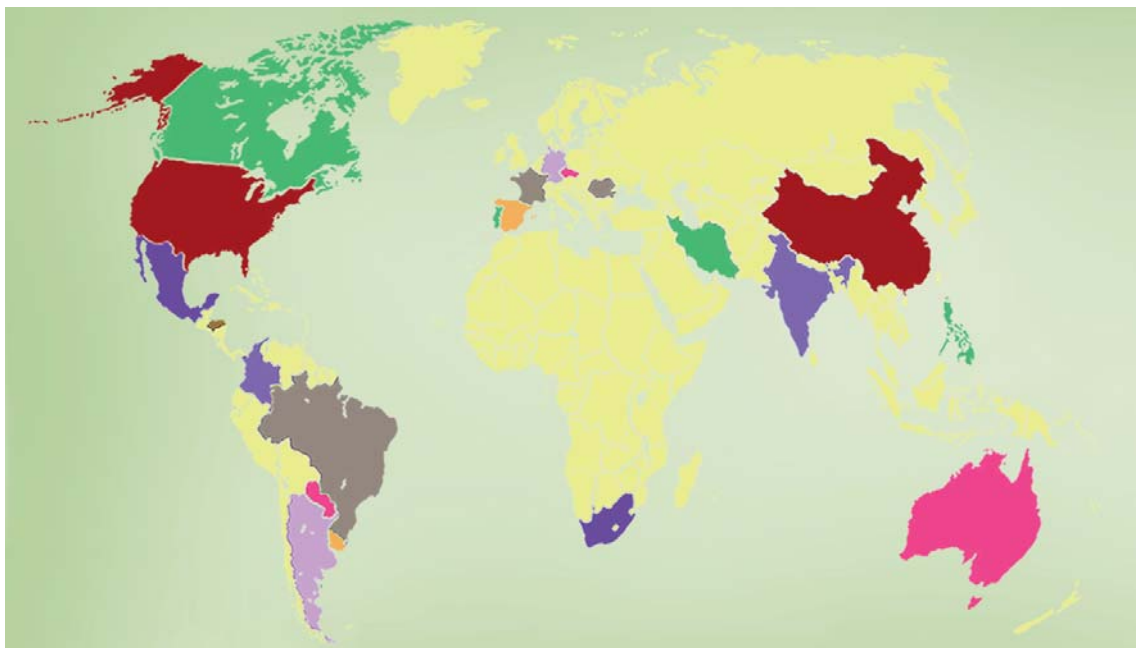
El hecho de patentar genes crea un lastre terrible para la investigación médica y el desarrollo de medicamentos, que tienen como consecuencia la desigual accesibilidad a los tratamientos disponibles. Pero también hay que tener en cuenta que si no fuera por las patentes las empresas no invertirían muchos recursos económicos en investigación. La solución es compatibilizar ambos intereses.

Por otra parte, conocer el genoma de una persona puede dar como resultado su discriminación; por ejemplo, puede ser rechazada por las aseguradoras o no ser admitida en el mundo laboral ante la posibilidad de desarrollar una determinada enfermedad genética en un futuro más o menos próximo.

- **Organismos genéticamente modificados**

La mayor prevención que existe frente a los organismos genéticamente modificados radica en que no se ha desarrollado con la misma intensidad la evaluación de los beneficios que comporta su utilización y sus potenciales efectos negativos.

En relación con el consumo de alimentos transgénicos faltan investigaciones sobre los **efectos secundarios** que puedan tener en la salud humana. Por esta razón la legislación europea exige que en el etiquetado se indique si el alimento procede de plantas transgénicas.



Áreas con cultivos de transgénicos en 2005. En color amarillo, países que no tienen cultivos transgénicos; en otros colores países con producción de plantas transgénicas. España produjo el 0,1 % mundial del maíz transgénico y en 2009, el 80 % de todo el maíz transgénico de la Unión Europea. Casi el 22 por ciento del maíz sembrado en nuestro país está modificado genéticamente. (fas.usda.gov)

Además existe una cierta preocupación de que las compañías multinacionales que producen organismos transgénicos lleguen a tener el control sobre los recursos mundiales; por el momento, los cultivos tradicionales están siendo sustituidos por los cultivos transgénicos, cuyas semillas son suministradas por las grandes empresas biotecnológicas. Las semillas producidas por estos cultivos son estériles, por lo que los agricultores tienen que volver a comprar las semillas para la próxima cosecha.

Otro riesgo potencial de los OGM es la contaminación genética, más probable en plantas por su fácil dispersión, o lo que es lo mismo la posibilidad de transferir los transgenes a otros organismos. Las consecuencias de esta contaminación, cuyos efectos se verían a largo plazo, son impredecibles.



Actividades

24. ¿Crees que la inseminación artificial plantea problemas éticos? ¿Y la fecundación *in vitro*? Razona la respuesta.
25. ¿Plantea problemas éticos la introducción de genes humanos en organismos no humanos? Razona la respuesta.



Recuerda

- ✓ La **bioética** es una actividad multidisciplinar que estudia los problemas éticos que surgen en la aplicación de técnicas de la ingeniería genética.
- ✓ Actualmente el uso de embriones en la fecundación *in vitro* y en la obtención de células madre, así como la creación de organismos genéticamente modificados, son aplicaciones que presentan mayores debates y controversias.