

11) GENÉTICA APLICADA

INGENIERÍA GENÉTICA

Se trata de una serie de técnicas que se basan en la introducción de genes en el genoma de un individuo que no los presente.

Estas técnicas fundamentalmente son:

a) Transferencia de genes de una especie a otra: Hay técnicas por las que se pueden transferir genes de una especie a otra. Así, mediante un **vector** apropiado, que puede ser un plásmido o un virus, se puede introducir un gen de una especie en otra diferente. Con estas técnicas se pueden pasar genes de eucariotas a eucariotas, de eucariotas a procariontes y de procariontes a procariontes. Por ejemplo: se puede introducir en bacterias el gen que produce la insulina humana. De esta manera las bacterias producen fácilmente y en abundancia esta hormona.

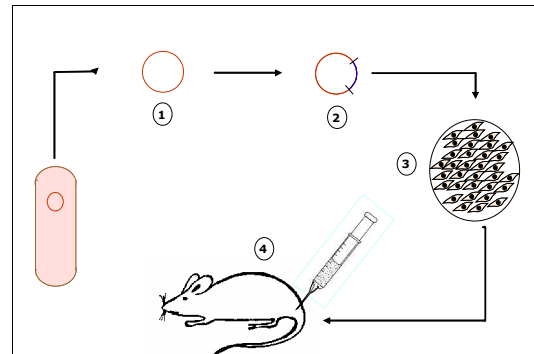


Fig. 1 Transferencia de genes mediante el uso de un plásmido de una bacteria. 1) Extracción de un plásmido de una bacteria; 2) unión del plásmido y el gen de otra especie que se quiere introducir; 3) introducción del gen en células del organismo receptor usando el plásmido como vector; 4) transferencia de las células con el nuevo gen al organismo receptor.

b) Técnica de la PCR: También existen métodos para amplificar una determinada secuencia o fragmento de ADN. La más conocida es la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa PCR. Así se consigue multiplicar un determinado fragmento de ADN millones de veces para poder tener una cantidad suficiente para estudiarlo. Sin esta técnica serían imposibles los estudios de ADN para el reconocimiento de la paternidad o en caso de delito, pues la cantidad de ADN presente en las células es tan pequeña, del orden de picogramos, que se necesitaría una gran cantidad de material celular para tener una cantidad apreciable de ADN.

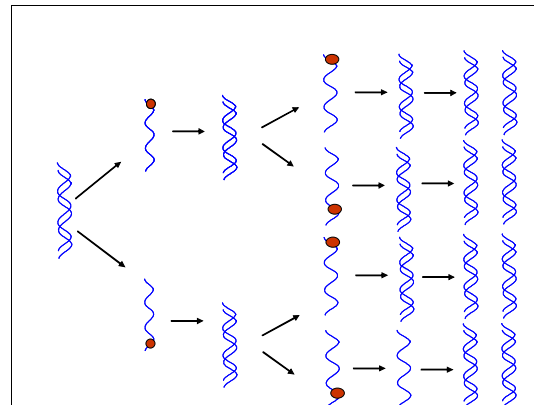


Fig. 2 Técnica de la PCR. Replicación en cadena del ADN para su obtención en cantidades adecuadas para posteriores análisis.

Todo esto ha servido para el desarrollo de la ingeniería genética, ya que aparte de conocer los aspectos moleculares más íntimos de la actividad biológica, se han encontrado numerosas aplicaciones en distintos campos de la industria, la medicina, la farmacología, la agricultura, la ganadería, etc...

LA INGENIERÍA GENÉTICA Y LA TERAPIA DE ENFERMEDADES HUMANAS

Hay en los humanos numerosas enfermedades de carácter hereditario o relacionadas con alteraciones genéticas. En la mayoría de los casos ni siquiera se han identificado los genes responsables y en muy pocos casos se dispone del mecanismo para incorporar el gen correcto a las células del individuo afectado. No obstante existen varias líneas de

investigación que se basan en:

1º) Transferir un gen humano normal a una bacteria, obteniendo de ella la sustancia necesaria para luego inocularla en el enfermo.

2º) Transferir un gen correcto a las células de una persona: terapia de células somáticas.

3º) En el futuro, si el gen se hiciera llegar a un óvulo, un espermatozoide o el cigoto, todas las células del individuo tendrían el gen normal: Terapia de células germinales (no es legal).

Todas estas terapias están sometidas a cambios muy rápidos. Veamos algunos ejemplos en los que ya en la actualidad se emplean estas técnicas o están en fase de ensayo o investigación.

1) Sustancias humanas producidas por bacterias

En la actualidad, una de las técnicas de ingeniería genética más empleada consiste en la producción de sustancias humanas por bacterias a las que se les ha introducido el gen correspondiente. Entre las sustancias que ya se obtienen mediante esta técnica están:

- **La insulina.**- Es una hormona formada por dos péptidos. El péptido A (21 aminoácidos) y el péptido B (30 aminoácidos). Los genes que codifican ambos péptidos se aíslan de células humanas y se introducen en estirpes bacterianas diferentes. Cada clon sintetiza uno de los polipéptidos. Éstos se aíslan, se purifican, se activan los grupos -SH para que se unan los dos péptidos y obtenemos insulina humana.

- **La hormona del crecimiento.**- Es un polipéptido de 191 aminoácidos. Se utiliza una técnica similar al ejemplo anterior.

- **El interferón.**- Es una proteína de peso molecular entre 16.000 y 20.000, con una cadena glucosídica. En la actualidad se ha conseguido aislar el ADN responsable del interferón en leucocitos y linfoblastos infectados. El problema es que se obtiene una producción baja a causa de la inestabilidad de la molécula.

- **El factor VIII** de la coagulación.

2) La ingeniería genética en humanos

Esta técnica se basa en la introducción de un gen correcto en las células humanas para sustituir un gen deficiente. Algunos casos en los que esta técnica está en estudio o en proceso de ensayo son:

* **La Talasemia.**- Grupo de enfermedades relacionadas con la presencia de hemoglobina distinta de la normal.

- **Tratamiento:** retirar células de la médula ósea del enfermo, introducir en ellas el gen correcto mediante un virus, volverlas al torrente circulatorio.

- **Dificultades:** La selección de las células que producen hemoglobina entre todas las células de la médula, es difícil.

- Los genes introducidos se expresan poco.
- Las alteraciones en su manifestación son peligrosas.

* **La carencia de la enzima Adenosin Desaminasa (ADA).**- Fallo en los leucocitos. Enfermedad de los niños burbuja o inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

- Tratamiento: semejante al de la Talasemia.

3) Enfermedades sometidas a ensayos clínicos de terapia génica

* **Cáncer:** melanoma, riñón, ovario, neuroblastoma, garganta, pulmón, cerebro, hígado, mama, colon, próstata, leucemia, linfoma...

* **Fibrosis quística**

* **Hemofilia**

* **Artritis reumatoide**

LA INGENIERÍA GENÉTICA Y LA PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL

Llamamos **organismos transgénicos** a aquellos que se desarrollan a partir de una célula en la que se han introducido genes extraños.

El objetivo de estas técnicas es obtener características "útiles" de otros organismos. Estas características pueden ser muy variadas.

Fue una técnica difícil por la impermeabilidad de las membranas de las células eucariotas animales y por la pared celulósica de las vegetales, aunque cada vez hay mejores técnicas para resolver estos problemas.

La técnica más empleada es la de microinyección (introducción de ADN mediante microjeringa y micromanipulador).

1) Ejemplos del empleo de estas técnicas en la producción agrícola:

Las técnicas más empleadas en las plantas son:

* Uso de pistolas con microbalas de metal recubiertas de ADN.

* Uso como vector de un plásmido de una bacteria simbiote que produce tumores.

Mediante estas técnicas se han obtenido o se está en vías de obtener:

a) Variedades transgénicas del maíz que:

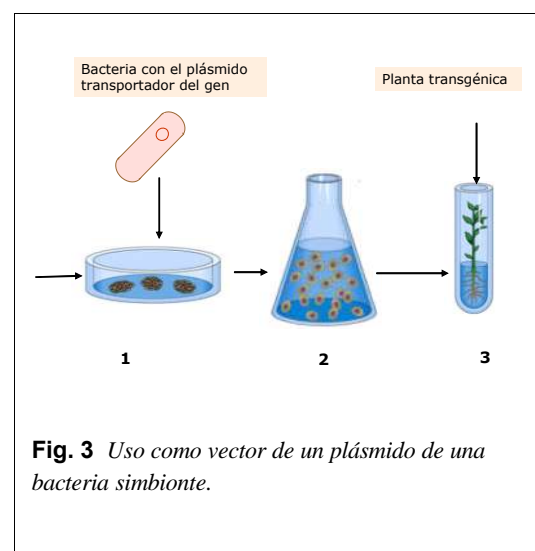


Fig. 3 Uso como vector de un plásmido de una bacteria simbiote.

- * Resisten heladas.- incorporación de un gen de un pez resistente al frío.
- * Resisten plagas.- incorporación de un gen del trigo.
- * Resisten herbicidas.- incorporación de un gen bacteriano.

b) Variedades transgénicas del trigo que:

- * Son más nutritivas.
- * Resistentes a plagas y herbicidas. Incorporación de varios genes de insectos y bacterias.

c) Variedades de tomate que maduran más lentamente por anulación de un gen que regula la maduración por haberlo introducido en sentido contrario, se producen dos ARNm complementarios que hibridan y no se traducen.

d) Plantas de tabaco transgénicas: Se está trabajando en la inserción de "genes nif" que posibilitarían el aprovechamiento directo del N₂ atmosférico. Se usa esta planta porque es una planta muy maleable.

2) Ejemplos del empleo de estas técnicas en la producción animal:

En los animales estas técnicas se emplean más en peces porque la fecundación es externa. Las técnicas más comunes son:

- * La microinyección de los genes en el cigoto.
- * Campos eléctricos que hacen permeable la membrana y permiten la entrada de material genético.

Mediante estas técnicas se han obtenido o se está en vías de obtener:

- * Carpas transgénicas que crecen de un 20 a un 40% más rápido. Se consiguen introduciendo el gen de la hormona del crecimiento de la trucha arco iris. Se estimula añadiendo Cinc a la dieta.
- * Salmones transgénicos.- Resisten mejor las temperaturas bajas. Se consigue por incorporación de un gen de

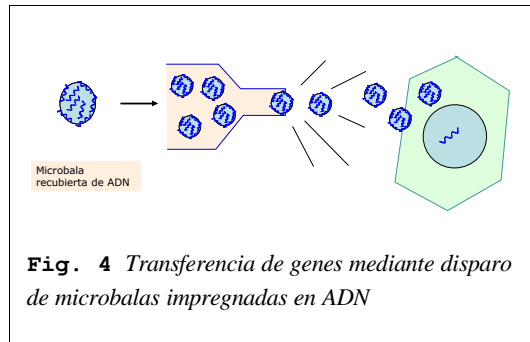


Fig. 4 Transferencia de genes mediante disparo de microbala impregnada en ADN

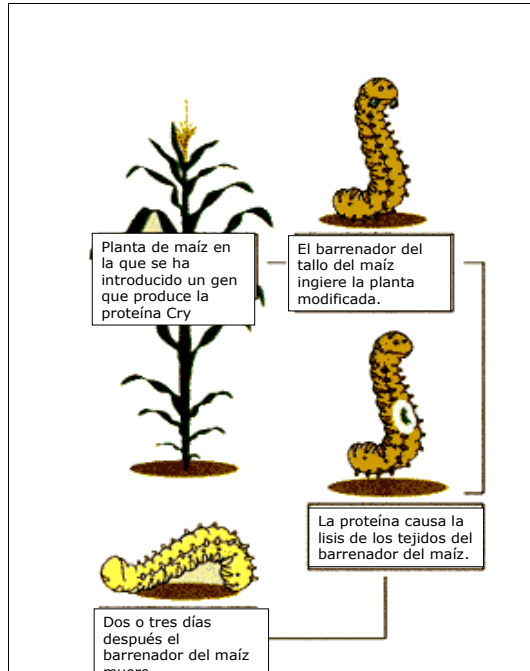


Fig. 5 *Bacillus thuringiensis* es una bacteria que se encuentra en los suelos en todo el mundo. Esta bacteria produce una proteína (Cry) que mata en forma selectiva un grupo específico de insectos. La proteína Cry es tóxica para el aparato digestivo de los insectos sensibles. Una vez ingeridas, las enzimas digestivas del insecto activan la fórmula tóxica de la proteína. Las proteínas Cry se ligan a "receptores" específicos del revestimiento interno de los intestinos y dañan las células. Los insectos dejan de comer dos horas después de haber ingerido el primer bocado y, si han comido suficiente cantidad de toxina, mueren dos o tres días después. Durante más de treinta años se han aplicado con éxito en una serie de cultivos diversas fórmulas líquidas y granuladas de Bt contra lepidópteros (orugas). La inserción en el maíz del gen procedente de *Bacillus thuringiensis*, que codifica esta proteína tóxica para el insecto, que provoca la enfermedad conocida como "taladro del maíz", hace que esta planta se vuelva resistente al insecto.

una especie de platija del ártico.

* En mamíferos se han conseguido ratones que carecían de la hormona del crecimiento por mutación del gen productor de la misma por introducción en el cigoto de estos ratones del gen de la hormona del crecimiento de la rata. Los ratones transgénicos conseguidos producen 800 veces más hormona que los normales. El gen de la rata no se introduce en el lugar propio, sino en otro.

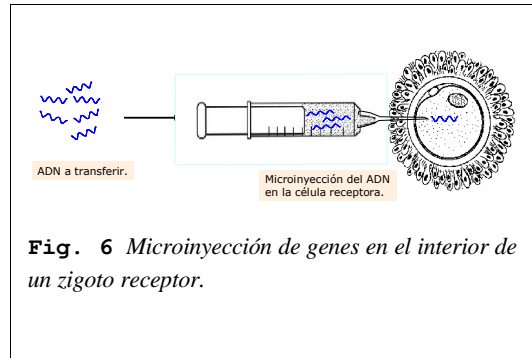


Fig. 6 Microinyección de genes en el interior de un cigoto receptor.

RIESGOS Y ASPECTOS ÉTICOS DE LAS TÉCNICAS DE INGENIERÍA GENÉTICA

- * **BIOSANITARIOS.**- La mayoría de los productos se destinan al consumo humano y aún no se puede afirmar que no sean perjudiciales para la salud.
- * **BIOÉTICO.**- ¿Hay derecho a monopolizar el uso de la información genética presente en la naturaleza?
- * **BIOTECNOLÓGICO.**- ¿Qué pasaría si el material genético de un virus tumoral terminara formando parte del genoma de alguna bacteria simbiote del ser humano? ¿Y si los genes que permiten la resistencia a los antibióticos entraran en el genoma de los patógenos? ¿O si los microorganismos inoocuos adquirieran los genes para producir toxinas potentes como la difteria, el cólera, el botulismo o el tétanos?

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

El estudio del Genoma Humano comenzó en EEUU en 1990, pero hoy hay centros en numerosos países implicados en el proceso. El objetivo es secuenciar completamente el ADN. Ahora bien, esto representa un enorme trabajo pues el genoma humano se compone de 3×10^9 de pares de bases. Si representásemos cada base por un carácter (A, T, C, G), para poder escribirlo en un libro (a $80 \times 50 = 4000$ caracteres por página), necesitaríamos un libro de 750 000 páginas.

LÍMITES A LOS RIESGOS E IMPLICACIONES ÉTICAS DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Existe un Comité Internacional de Bioética de la Unesco fundado en 1993 por Federico Mayor Zaragoza.

Los criterios establecidos son:

- * Límites por motivos ecológicos y de sanidad.
- * Límites por motivos éticos y morales.
- * Límites por motivos sociales.
- * Límites por motivos políticos.

La organización HUGO defiende que sólo se puedan patentar las secuencias de ADN de las que se sepa su función.