

Investigadores españoles conciben una revolucionaria 'píldora viva'

Una bacteria minimizada se convierte en un componente de la célula humana

JAVIER SAMPEDRO - Madrid - 25/10/2008

En sus novelas de la serie *Cita con Rama*, la especie alienígena con una medicina más avanzada que pudo imaginar, Arthur Clarke no usaba fármacos ni cirugías, sino microbios manipulados para destruir las células dañinas o reparar las descompuestas del cuerpo del paciente. La realidad se dispone a imitar al arte otra vez con la *píldora viva*, un proyecto revolucionario dirigido por Luis Serrano en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona (CRG).

La *píldora viva* es sin duda ciencia de *übertanguardia* (la más avanzada), pero ya no es ciencia-ficción: acaba de conseguir tres millones de euros del Consejo Europeo de Investigación, en sus primeras ERC Advanced Grants (se han concedido sólo 78 de las 766 solicitudes presentadas en toda Europa) y una beca Consolider del Ministerio de Ciencia.

Los investigadores del CRG usan *Mycoplasma pneumoniae*, una de las bacterias más pequeñas conocidas, porque sólo tiene 684 genes, no tiene pared celular, se puede cultivar muy bien, y manipular genéticamente mejor aún, y es capaz de vivir dentro de las células humanas. "También se conoce su genoma, y hay estudios de Craig Venter en que se ha mutado uno a uno cada gen en su pariente *Mycoplasma genitalium*", explica Serrano, jefe de biología de sistemas del CRG de Barcelona y del EMBL de Heidelberg.

El proyecto consiste en diseñar una cepa bacteriana sintética óptima para introducirla en células humanas en cultivo y permitir su adaptación a tres cosas: pocas copias de la bacteria por célula; que la bacteria responda al entorno del huésped; y que segregue al huésped moléculas que le aporten algo útil. Una vez conseguido esto, será fácil ajustar los detalles a cada enfermedad concreta.

Esa bacteria manipulada será un auténtico *chip biológico*, porque podrá insertarse en las personas sin modificar su genoma. Y también eliminarse de ellas con un simple antibiótico. "La principal aplicación será la terapia génica", afirma Serrano.

La terapia génica consiste en *infectar* a un paciente con genes correctos para corregir su enfermedad hereditaria. Ya se ha intentado miles de veces, pero siempre usando virus como vehículos (vectores) para introducir el gen humano, y sólo ha habido dos éxitos con enfermedades de la sangre (y uno de ellos relativo, porque dos de los 11 niños curados desarrollaron leucemia por culpa del virus).

Serrano espera que el mycoplasma rediseñado resulte mucho más útil. "Los virus tienen una capacidad de transporte muy escasa, por lo general limitada a un solo gen humano", dice. "La bacteria podrá transportar circuitos genéticos complejos, y tiene la ventaja de que no modifica el genoma del paciente".

El mycoplasma, recordemos, será como un *chip* en el interior de cada célula humana, diseñado para detectar una señal del entorno (por ejemplo, una aspirina o la hora del día) y segregar en respuesta la proteína que al paciente le falta de nacimiento.

"Otra aplicación será matar selectivamente células concretas, como las cancerosas. Y finalmente, permitirá introducir en el cuerpo mecanismos de control que hagan que las células respondan a las alteraciones externas, como la presión alta, el colesterol, etcétera", añade el investigador.

La bacteria debe su nombre a que causa el 30% de las neumonías. "Hemos puesto a punto un sistema de recombinación [un método para sustituir *in vivo* segmentos de ADN a voluntad] y lo utilizaremos para eliminar los genes responsables de la toxicidad de la bacteria, que ya tenemos identificados", explica Serrano.

La aproximación de *übertanguardia* se compone de dos partes. La biología de sistemas, la primera, es fácil de definir: consiste en el conocimiento total de un sistema vivo. Por sistema se ha entendido hasta ahora algo modesto, como un gen regulador y la media docena de genes regulados por él. Ésta es la primera vez que el sistema es un ser vivo completo y autónomo: el mycoplasma.

¿Es realista entonces ese conocimiento total? Sí lo es. Consiste en hacer cosas palpables, cálculos computables, experimentos costeables con tres millones de euros: medir la cantidad de las 684 proteínas, su vida media en distintas condiciones y todos sus contactos dos a dos; determinar todas sus constantes bioquímicas y qué reacciones facilitan (mycoplasma no debe tener en circulación más de 100 metabolitos, o compuestos orgánicos simples como la glucosa); ver qué proteínas se pegan al ADN, y dónde, y qué genes se activan y qué pasa después.

Puede hacerse en tres años. Los científicos no han inventado el mycoplasma, pero el conocimiento total de esta bacteria les dará sobre él un poder similar: el de manipularlo como si lo hubieran diseñado ellos. Sabrán dónde está su *input* (el punto crítico que le hace responder al entorno) y su *output* (dónde colocar sus fármacos o sus terapias génicas). Hasta aquí la biología de sistemas.

La otra parte del proyecto es la biología sintética: la parte de ingeniería, o creación de funciones que no existen en la naturaleza. Un ejemplo es el diseño de un caballo de Troya. En general, el mycoplasma se podrá eliminar del paciente con un antibiótico, pero Serrano y sus colaboradores han previsto varios sistemas de seguridad adicionales. Hay toxinas inocuas para el ser humano pero mortales para las bacterias. La *píldora viva* llevará incorporado el gen de una de esas toxinas en estado silencioso (el caballo de Troya). Bastará una señal externa para que la muerte de Troya salga de su propia panza. Una idea muy anterior a Arthur Clarke.

© **Diario EL PAÍS S.L.** - Miguel Yuste 40 - 28037 Madrid [España] - Tel. 91 337 8200
© **Prisacom S.A.** - Ribera del Sena, S/N - Edificio APOT - Madrid [España] - Tel. 91 353 7900