

## MUTACIONES Y MANIPULACIONES GENÉTICAS

### 1 Mutaciones.

- ♦ Alteraciones al azar del material genético.
- ♦ Normalmente producen deficiencias.
- ♦ Normalmente son recesivas.
- ♦ Aportan variabilidad.
- ♦ Permiten la selección natural. Sin mutación no habría evolución.
- ♦ Pueden darse en células somáticas y en células germinales (Más importantes).
- ♦ Pueden ser naturales, o inducidas por agentes mutágenos (radiaciones, sustancias químicas).

#### 1.1 Mutaciones génicas:

Alteración en la secuencia de nucleótidos de un gen.

##### 1.1.1 Tipos:

Puede ocurrir:

- ♦ Por sustitución de bases: Cambio de una base por otra, durante la replicación. Suponen la alteración de un único triplete y no suelen ser perjudiciales, si no afectan a un aminoácido del centro activo de la proteína.
- ♦ Por pérdida (delecciones) o adición (adiciones) de bases. Producen un desplazamiento en la lectura, y alteran todos los tripletes posteriores. Consecuencias graves. Albinismo, Fenilcetonuria.

##### 1.1.2 Causas:

- ♦ Por errores de lectura: Mal emparejamiento (sustitución) o cambio de fase (adición y delección).
- ♦ Por lesiones fortuitas: Alteraciones que aparecen en nucleótidos de forma natural: Pérdida de purinas, pérdida de grupos amino y dímeros de Timina.
- ♦ Por transposiciones: Cambio de lugar de un segmento de ADN.

##### 1.1.3 Sistemas de reparación:

La ADN - polimerasa realiza corrección de pruebas: antes de añadir un nucleótido, comprueba si el anterior es correcto, y si no lo es, lo sustituye. Pese a todo falla una vez cada  $10^7$  nucleótidos añadidos. Además de éste, hay otros sistemas enzimáticos de reparación:

##### **Reparación con escisión de ADN:**

- 1.- Endonucleasa detecta el error, y corta la hebra a ambos lados del error.
- 2.- Exonucleasa elimina los nucleótidos del segmento cortado.
- 3.- ADN-polimerasa sintetiza un nuevo segmento.
- 4.- ADN-ligasa une el extremo final

Si la hebra tiene pocos minutos, los enzimas distinguen la hebra nueva de la vieja.

##### **Reparación sin escisión de ADN:**

Enzimas fotorreactivos son capaces de eliminar los dímeros de Timina.

##### **Sistemas S.O.S.**

Introduce un nucleótido al azar en una lesión, que detendría la duplicación.

## 1.2 **Mutaciones cromosómicas.**

Provocan cambios en la estructura interna de los cromosomas. Tipos:

### 1.2.1 **Delección.**

Pérdida de un fragmento del cromosoma. Si el fragmento tiene varios genes puede provocar patologías o ser letal. Si afecta a los dos cromosomas homólogos suele ser letal.

### 1.2.2 **Duplicación.**

Repetición de un segmento de un cromosoma. La réplica puede estar en el mismo cromosoma, puede haberse unido a otro cromosoma no homólogo, o haberse independizado con su propio centrómero. Posteriores mutaciones pueden determinar la aparición de nuevos genes durante la evolución.

### 1.2.3 **Inversión.**

Cambio de sentido de un fragmento del cromosoma. No afectan al individuo, pero pueden afectar a su descendencia si en la meiosis hay entrecruzamiento.

### 1.2.4 **Translocación.**

Cambio de posición de un segmento del cromosoma. Puede ser:

- ♦ Translocación recíproca: intercambio de un segmento entre cromosomas no homólogos.
- ♦ Transposición: traslación de un segmento a otro lugar del mismo cromosoma o de otro cromosoma.

No es perjudicial para el portador pero sí para su descendencia, que heredará cromosomas incompletos o con duplicaciones.

## 1.3 **Mutaciones genómicas.**

Alteraciones en el número de cromosomas de una especie. Pueden producirse por fusión céntrica, fisión céntrica, o segregación errónea. Tipos:

### 1.3.1 **Aneuploidía.**

Alteración en el número normal de cromosomas de uno o más pares de cromosomas, sin afectar al juego completo.

- ♦ Nulisomías: ningún cromosoma.
- ♦ Monosomías: un cromosoma. Síndrome de Turner (XO)
- ♦ Trisomías: tres. Síndrome de Down (trisomía en el par 21), síndrome de Klinefelter (XXY)
- ♦ Tetrasomías: cuatro.

### 1.3.2 **Euploidía.**

Alteración en el número normal de dotaciones haploides ("juegos" de cromosomas).

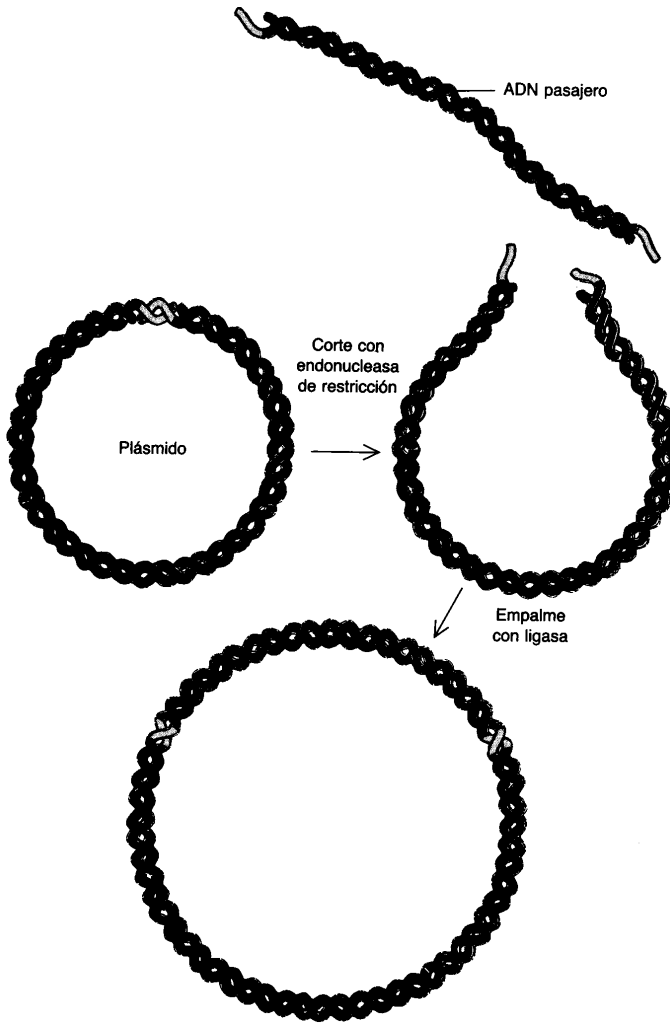
- ♦ Monoploidía: Un solo juego de cromosomas.
- ♦ Poliploidía: Más de dos juegos de cromosomas: triploidías, tetraploidías, etc. Raras en animales, frecuentes en plantas.

## 2 **Ingeniería genética**

Introducción de genes en el genoma de un individuo que carece de ellos. Se realiza mediante **enzimas de restricción**, capaces de cortar el ADN en puntos concretos y separar los segmentos que interesa. Permiten la formación in vitro de ADN recombinante: ADN formado al intercalar un segmento de ADN extraño en un ADN receptor.

1. Se aísla un gen determinado (ADN pasajero) mediante enzimas de restricción. Este ADN pasajero puede provenir de:

- ♦ ADN de una célula, cortado mediante enzimas de restricción. Tiene el inconveniente de que el ADN eucariótico tiene intrones, y la bacteria no puede eliminarlos al sintetizar el ARNm.
- ♦ ARNm, ya sin intrones. De él se produce una molécula de ADN gracias al enzima **transcriptasa inversa**. Después se ha de formar ADN de doble hélice, y luego introducirlo en el vector.



- ♦ ADN artificial sintetizado a partir del orden de aminoácidos de la proteína que queremos fabricar.

2. Se introduce este gen en una célula (procariota o eucariota), mediante un vector adecuado. Los vectores pueden ser:

- ♦ **Plásmidos:** pequeño ADN circular de doble hélice que se duplica independientemente del cromosoma bacteriano. Pueden atravesar las membranas de las bacterias y producir transformación bacteriana: las bacterias receptoras adquieren las propiedades del gen del plásmido. Si incluimos en el plásmido un gen de resistencia a un antibiótico, podemos seleccionar las bacterias que han integrado el plásmido al cultivar éstas en un medio con antibiótico. Los plásmidos de levaduras se pueden integrar en los cromosomas de células eucariotas.
- ♦ **Virus:** Algunos virus, al infectar a una bacteria, encapsulan ADN bacteriano en vez de vírico, y pueden inyectarlo en una segunda bacteria produciendo transducción.
- ♦ El ADN pasajero se inserta en el ADN vector gracias a que los enzimas de restricción cortan el

ADN en secuencias palindrómicas (simétricas), que dejan cortos segmentos cohesivos.

3. Se produce el cultivo de la célula, que al reproducirse aumenta el número de copias del gen. Esto permite que, por ejemplo, una bacteria pueda producir proteínas de células eucariotas.

### 3 Terapia génica. Proyecto genoma humano.

Para poder detectar si se es portador de una enfermedad genética antes de que se manifieste (cáncer, Alzheimer, etc), es importante conocer la secuencia normal de nucleótidos de todos los genes. Este es el propósito del **proyecto genoma humano**, objetivo internacional que pretende conocer la secuencia de los  $3 \cdot 10^9$  pares de nucleótidos de nuestros 100.000 genes. Actualmente hay dos vías de trabajo:

- ♦ Mapa genético humano.- Orden de los genes y distancia entre ellos. Ya está completado.

- ♦ Secuenciación de los nucleótidos de cada gen. Hacia el 2007 se conocerá el 90% de los genes. Se ha completado la secuencia de un individuo; falta saber para qué sirven los genes, y cómo manipularlos.

La **terapia génica** consiste en hacer llegar a una célula humana de un individuo con una enfermedad genética, un gen humano correcto. Hasta la fecha sólo puede realizarse en células somáticas, no en células germinales. Es equivalente a recibir un trasplante, y no es hereditario. Los resultados no son muy buenos. Se ha experimentado en enfermedades como la talasemia (un tipo de anemia).

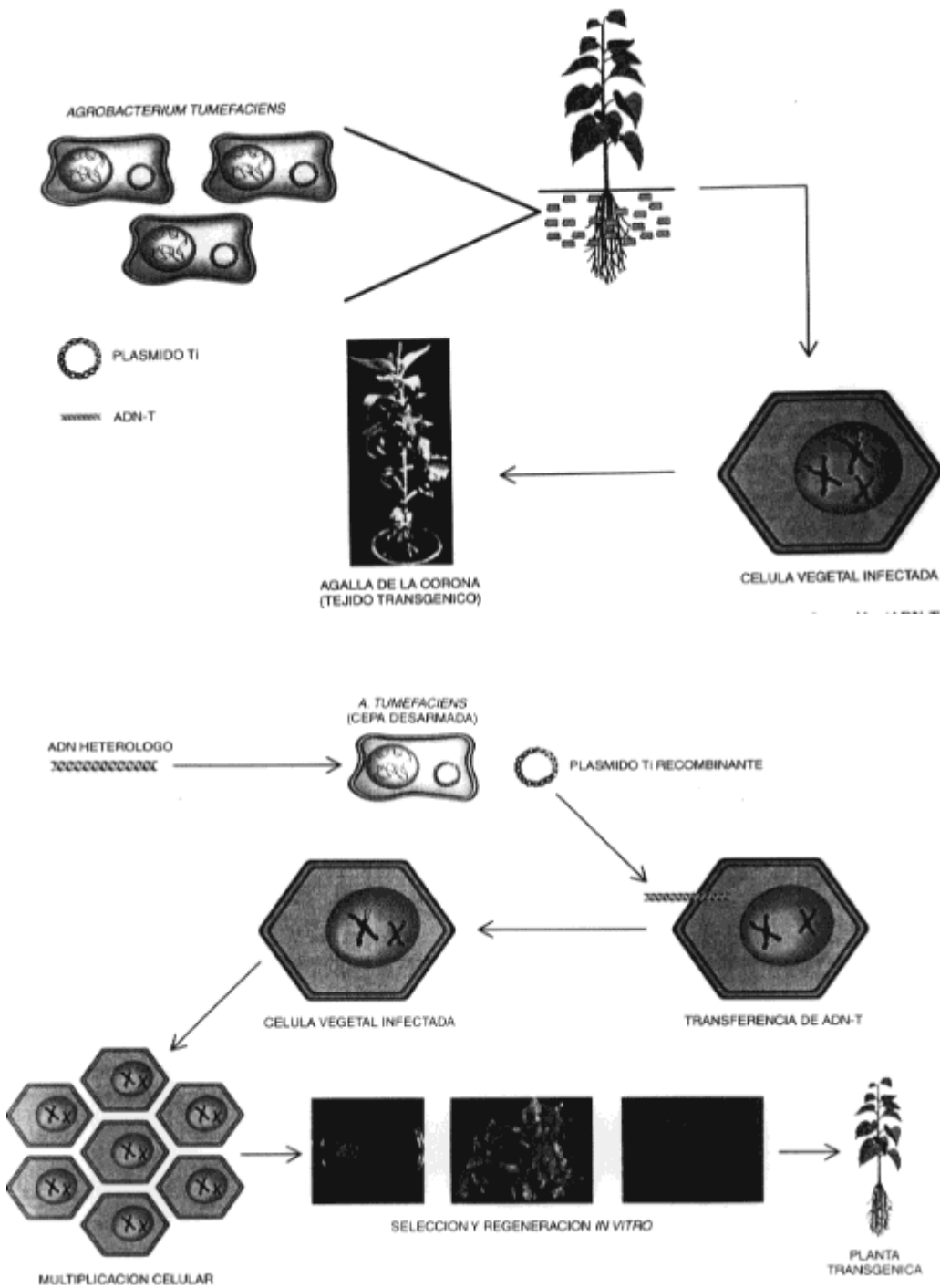
Da mejores resultados transferir el gen humano a una bacteria, obtener la sustancia necesaria a partir de dicha bacteria, y luego inyectar la sustancia al paciente. Se utiliza para producir las siguientes sustancias:

- ♦ **Insulina**, encargada de regular el nivel de glucosa en le sangre, de la que carecen los diabéticos. Es un proceso muy rentable.
- ♦ **Hormona de crecimiento**. Se utiliza para tratar algunos casos de enanismo.
- ♦ **Interferón**: proteína que anula los efectos de la infección por virus; se aplica en hepatitis, herpes, etc. La tasa de obtención es muy baja.
- ♦ **Factor VIII de coagulación**: para tratar la hemofilia. El proceso es más rentable y más seguro que su obtención a partir de donantes de sangre.

#### 4 Producción agrícola y animal.

**Organismo transgénico**: Se desarrolla a partir de una célula en la que se han introducido genes extraños. En eucariotas es más difícil porque hay que permeabilizar la membrana, y en vegetales hay que disolver la pared celulósica. Otras técnicas son microinyecciones o disparo de microbalas. Ejemplos:

- ♦ **Maíz**:
  - ♦ Variedades transgénicas resistentes a heladas, al incorporar genes de peces resistentes al frío.
  - ♦ Variedades resistentes a plagas al incorporar genes de trigo.
  - ♦ Variedades resistentes a herbicidas que incorporan genes de bacterias.
- ♦ **Trigo**: Variedades más nutritivas, resistentes a plagas y a herbicidas.



- ♦ **Tomate:** Variedades de maduración lenta. El gen de la maduración se inserta en sentido inverso.
- ♦ **Tabaco:** Variedad que emite luz al rociarla con luciferina, por introducir el gen del enzima luciferasa de las luciérnagas. Permite reconocer las plantas que incorporan los genes extraños.
- ♦ **Carpas:** Variedades de crecimiento rápido.
- ♦ **Salmones:** Variedades resistentes a las bajas temperaturas.

## 5 Implicaciones éticas.

- ♦ Existe riesgo de trasvase de enfermedades de unas especies a otras, incluida la humana. Desde 1976 hay normas de seguridad para centros que experimentan con ADN

recombinante: esterilización, presión negativa de aire, etc.

- ♦ Puede haber desastres ecológicos al crear especies más competitivas, o a la aparición de nuevos procesos metabólicos que contaminen las aguas.
- ♦ Los experimentos pueden atentar a la dignidad de la persona. No se considera correcto experimentar con embriones humanos.
- ♦ Debe existir derecho a la intimidad del material genético (selección de personal en función del genoma).
- ♦ No debe haber limitaciones económicas a los beneficios de estas técnicas (patentes de organismos transgénicos; las empresas que investigan deben recuperar su inversión).

## 6 El cáncer, una enfermedad genética.

El cáncer es una multiplicación acelerada de las células, que forman tumores. Estas células tumorales pueden migrar a otros sitios a través de la sangre o la linfa y crear nuevos tumores (**metástasis**).

Las células tienen unos genes llamados **protooncogenes** que, con pequeñas modificaciones producidas por agentes cancerígenos, se convierten en **oncogenes**, y provocan la transformación cancerosa.

Los agentes cancerígenos pueden ser:

- ♦ Virus (no se conocen en humanos).
- ♦ Radiaciones UV, X, etc.
- ♦ Sustancias químicas como amianto, alquitrán, alcohol, tabaco, pan tostado, ahumados, etc.

También hay sustancias anticancerígenas: Aceite de oliva, pescado azul, ...

## ARTÍCULO DE PRENSA

### La clonación: Elementos para un debate.

En noviembre de 1998 Advanced Cell Technology había realizado la primera clonación de células embrionarias humanas al transferir un núcleo de célula somática humana a un óvulo de vaca previamente enucleado. Hace unas semanas esa misma empresa anunció el primer caso de clonación de un embrión procedente de un óvulo enucleado humano. El objetivo de estos experimentos, según la empresa, no es crear seres humanos clónicos sino tejidos humanos que puedan ser trasplantados (me. nos mal) .

Esta técnica - y otras que comentaré a continuación- abren unas formidables expectativas: la posibilidad de clonar tejidos de adultos, que no produzcan el temido rechazo, al ser genéticamente iguales que las del individuo al que se le va a implantar. Sin embargo, la clonación - aunque sea por el llamado motivo *terapéutico*- produce una fuerte controversia *ética*, pues no hay que olvidar que el cigoto así obtenido es un individuo de nuestra especie destinado a la destrucción en pro de un beneficiario, pues al emplear sus células estaminales (Las primeras cien células hasta llegar a lo que se conoce como blastocito ) , en todos los casos, el embrión ya no puede seguir desarrollándose y muere.

Aquí hay en juego grandes sumas de dinero. La misma dirección de Advanced Cell Technology ha reconocido que *«nos hacen falta cientos de millones de dólares de inversión para que este proyecto pueda dejar ganancias»*; No hay que olvidar que los valores biotecnológicos van a revalorizarse, probablemente, en el futuro inmediato. Se trata de un planteamiento en el que domina el criterio de utilidad y economicismo sobre el de la dignidad humana y que conduce a la desatención de los bienes humanos más débiles, como son los embriones. Al tiempo que se hacen estas publicaciones, hay en marcha experimentaciones muy prometedoras y sin los inconvenientes *éticos* de la eliminación de embriones. Se trata de dos líneas de investigación que abordan la misma cuestión desde ópticas diferentes y que, en principio, podrían ser sumamente económicas en comparación con lo que supone la clonación de un adulto, que costaría muchos millones y que sólo personas acaudaladas podrían sufragar (que nadie se haga ilusiones de que lo pague la Seguridad Social: sencillamente es inviable) .

La primera es la de del cultivo de células *stem* (que son células indiferenciadas: las llamadas células madre, troncales o estaminales; como las del embrión) del cordón umbilical de los bebés para crear bancos de células madre - usaré esta denominación para mayor clarificación -, susceptibles de convertirse en cualquier tipo de tejido. Estas células se pueden guardar por métodos de criopreservación, con un costo asequible, de manera indefinida, para ser utilizadas, llegado el caso, cuando ese mismo individuo contrajera una enfermedad en la que fuera necesario una implantación de sus propias células extraídas en su nacimiento. Esta *clonación* no tiene inconveniente ético alguno, pues se trata. de utilizar células madre procedentes de un material biológico desechable junto con la placenta en el momento del nacimiento.

La Segunda posibilidad de lograr células madre es la obtención de esas células que están en algunos - quizá todos- los tejidos de un individuo adulto, y que sirven para regenerar tejidos dañados (piel, huesos, etc.) .Estas células se albergan en el tejido maduro en el cuerpo de los adultos, y sirven como *células de reserva* para restaurar tejidos dañados. Por ejemplo, ciertas células madre de la médula ósea producen glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de la sangre. Investigaciones recientes han indicado que estas células madre adultas se pueden convertir en muchos otros tipos celulares. En principio, su obtención es más complicada, pero se están salvando algunos obstáculos. Así, por ejemplo, en 1999 se consiguió cultivar células madre de tejido nervioso en el laboratorio y que se transformaran en células sanguíneas. Es decir, las células madre de adultos eran más flexibles de lo que se pensaba y capaces de convertirse en tejidos distintos de aquellos para los que, en principio, estaban destinadas. A los pocos meses otros investigadores publicaron también un trabajo que profundizaba en la línea abierta por el anterior. Demostraron que las células madre procedentes de la médula ósea, además de producir más médula ósea, se podían transformar en células de hueso, cartilago, tendones, músculo, grasa e incluso en tejido nervioso. A partir de estos anuncios se multiplicaron los trabajos con nuevos éxitos, demostrando la enorme plasticidad de las células madre de adultos, que se comportan con similar flexibilidad que las células embrionarias

Muchos biólogos estamos convencidos de que estas células pueden ser funcionales y servir en trasplantes para la regeneración de cualquier tejido dañado, pues si una célula tiene todo el genoma, puede tener también la capacidad de diferenciarse en cualquier tejido que se quiera. La cuestión más delicada es lograr reprogramarlas y cultivarlas en laboratorio. Si se consigue a través de las técnicas adecuadas, este sistema obviaría el rechazo, pues son células del propio enfermo. y si se estandariza, resultaría un sistema económico, sufragable por la sanidad pública. Las posibilidades de actuación, a este nivel, son inmensas: sus aplicaciones terapéuticas podrían ayudar a tratar enfermedades como la diabetes, el mal de Alzheimer, los accidentes cerebrovasculares, el infarto del miocardio, la esclerosis múltiple, males vinculados con la sangre, los huesos y la médula ósea, así como quemaduras graves con injertos de piel, lesiones de la

médula espinal, tratamientos para pacientes con cáncer que han perdido células y tejido por radiación y quimioterapia, etc.

De todas formas, muchos médicos han advertido últimamente que se están creando excesivas expectativas al respecto; y resulta inadecuado, y desde luego inhumano, dar esperanzas a enfermos y familiares diciéndoles que si se permite la manipulación de embriones se curarán muchas enfermedades, pues, de momento, es quimérico y apresurado. La misma publicación de la clonación de un embrión humano -a la que aludía- ha sido desastrosa, pues realmente sólo han conseguido realizar un fracaso de experimento: el clon, sólo pudo dividirse en cuatro células y murió, por lo que realmente es inservible para cualquier manipulación posterior, pues sería necesario que llegara al estadio de blastocito (unas cien células). No deja de ser paradójico que este fracaso haya estado tan mediatizado por la publicidad alcanzada.

Por las razones expuestas, pienso que hemos de obviar un camino que, de momento, se nos pinta como *milagroso* - la clonación embrionaria -; y avanzar en la senda que la propia ciencia nos ha abierto, que conduce al mismo destino, y que no conlleva la creación artificial y la destrucción de nuevas vidas. Algo que además de antiecológico y peligroso - resultado de un planteamiento utilitarista, que conduce a la manipulación del ser humano, ya la pérdida de su dignidad, lo que supone un hecho repulsivo- va a originar importantes desavenencias tanto en la sociedad y como en la comunidad científica. Como decía Gracián, es preciso que el hombre: considere que *«si para él fueron criadas tan preciosas las piedras, tan hermosas las flores y tan brillantes las estrellas, mucho más lo es el mismo hombre para quien fueron destinadas: él es la criatura más noble de cuantas vemos, monarca en este gran palacio del mundo, con posesión de la tierra y con expectativa del cielo»*.

PEDRO López García

Grupo de Estudios de Actualidad.

Levante, 8/1/2002.