

Es un avance importante, pero está lejos de ser una solución: Alejandro Zentella

Científicos crean cromosoma humano artificial que busca curar enfermedades

El estudio realizado por investigadores de la Universidad de Pensilvania siguió una estrategia diferente a la usada en un trabajo previo, que presentó errores graves

CARLOS OCHOA

El trabajo realizado por el grupo de investigación de la Universidad de Pensilvania, Estados Unidos, sobre la creación de un cromosoma artificial capaz de acomodarse en células humanas es un avance importante en el campo de la biología sintética; sin embargo, aún está muy lejos de materializarse como una solución a ciertas enfermedades, afirmó Alejandro Zentella Dehesa, investigador del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) de la UNAM.

Los cromosomas son grandes estructuras en las que se organiza nuestro genoma y, por ello, son esenciales en la evolución, pues determinan la herencia genética y el sexo. La capacidad de sintetizar o escribir cromosomas enteros o partes de ellos tiene el potencial de crear microbios, animales y células humanas con propiedades nuevas.

Sobre el artículo que contiene los resultados de los investigadores de la Universidad de Pensilvania, publicado el pasado mes de marzo en la revista *Science*, el académico universitario mencionó que si bien algunos medios de comunicación han sugerido que este avance es como ‘crear ya células inmunes al cáncer’, la realidad está aún distante.

El estudio actual siguió una estrategia diferente a la que se había usado en el trabajo previo para la construcción de un cromosoma artificial, el cual presentó errores graves, como una multiplicación descontrolada dentro de la célula, lo que detuvo las aplicaciones terapéuticas. Los cromosomas artificiales comenzaron a multiplicarse sin control, generando genomas “aberrantes”.



• La comunidad científica debe adoptar una postura informada sobre este tema.

Manipulación genética

En el artículo publicado por *Science* (https://www.science.org/doi/10.1126/science.adj3566?adobe_mc=MCMID%3D25843968410940617573051215090892787148%7CMCORGID%3D242B6472541199F70A4C98A6%2540AdobeOrg%7CTS%3D1711024189) el resumen del editor menciona:

“Los cromosomas artificiales han sido vitales para la manipulación genómica en bacterias y levaduras, pero los sistemas en mamíferos han sido limitados. Se ha desarrollado un nuevo cromosoma artificial humano (HAC) que aborda problemas anteriores. Este HAC, con 750 kilobases, es más grande y puede albergar la cromatina necesaria para la herencia celular. Junto con mejoras en la administración celular, esto promete avances en la ingeniería cromosómica en mamíferos y otros eucariotas.”

El investigador de la UNAM nos lleva desde el inicio del estudio con los antecedentes, recordando que este campo se creó a partir de los años 70 con el propósito de rediseñar el material genético, no simplemente corregirlo, sino crearlo desde cero, de ahí el nombre de “biología sintética”.

“Podemos soñar con esto, porque ya tenemos toda la secuencia del material genético humano, lo entendemos como si

fuera un libro, conocemos todas las letras, las palabras y sus páginas.”

En este sentido, el académico relata que se podría modificar el “nombre del protagonista del libro, pero está el problema que si cambio una letra, sé que inadvertidamente van a alterarse otras”. La solución fue no intercambiar una letra, sino todo un capítulo, es decir, introducir un cromosoma.

“No entraremos a corregir, es más, ni siquiera vamos a quitar el cromosoma que está mal, vamos a introducir uno que contenga la información correcta.”

Zentella Dehesa plantea la interrogante: ¿en qué tipo de terapia podría funcionar esto? Y se responde, pues en una donde el material genético tenga un error que cause que el producto de ese gen –que puede ser una proteína, una enzima o un receptor– no exista y no haya función.

De esta forma, la otra gran estrategia de la biología sintética fue decir “creemos, no corriamos”. Dejemos la falla. “Eso tiene limitaciones, claro, habrá errores que no se puedan corregir; por ejemplo, cuando el error resulta en una ganancia de función, es decir, si un gen hace que una función se realice en exceso, como suele ocurrir en la mayoría de las células cancerosas”.

El investigador de la Unidad Periférica del IIBO ubicada en el Instituto Nacional

de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, explicó: “El estudio se centra en identificar los elementos esenciales para crear vida, especialmente los genes. Investigaciones en instituciones como la Universidad de Pensilvania y el Instituto J. Craig Venter han sugerido que un organismo podría funcionar con sólo 470 genes, 50 menos de lo previamente estimado. Este hallazgo llevó al desarrollo del primer organismo sintético en laboratorio, demostrando la factibilidad de construir cromosomas bacterianos y generar vida artificial, una hazaña equiparada con un ‘Frankenstein’ moderno”.

Nuevas posibilidades

Zentella Dehesa aseguró que el avance en la creación de organismos sintéticos ha abierto nuevas posibilidades, como la manipulación genética para mejorar, curar enfermedades o desarrollar funciones inexistentes. Lo ejemplificó con los microorganismos que pueden ser diseñados para producir biocombustibles mediante la introducción de nueva información genética.

Agregó que se han creado bacterias y levaduras capaces de limpiar derrames de petróleo, mostrando el potencial de la biología sintética. Estos logros fueron los que impulsaron la idea de diseñar cromosomas humanos sintéticos, aprovechando el éxito previo en la generación de cromosomas bacterianos.

El entrevistado afirmó que en los ocho años de trabajo de 2016 a 2024, se lograron avances significativos en la inserción de largas secuencias de material genético en células mediante fusión celular, utilizando un cromosoma artificial llamado HAC. Sin embargo, surgió un problema grave: éste se replicaba en exceso en células humanas, generando hasta 20-30 copias no deseadas.

“Esto es preocupante ya que, a diferencia de los humanos que tienen sólo dos copias de cada cromosoma, esta sobreexpresión puede perturbar el equilibrio

celular y facilitar el intercambio de material genético entre cromosomas, lo que posiblemente provoque anomalías y alteraciones en el funcionamiento celular. Es esencial mantener el material genético en su lugar adecuado para evitar efectos adversos.

Alejandro Zentella continuó con el relato del descubrimiento al destacar que se especuló que el comportamiento anómalo observado podría deberse a la falta de información sobre el centrómero humano en el cromosoma artificial.

“Ya que los cromosomas humanos y de levaduras difieren en tamaño, se reconstruyó el centrómero humano y se incorporó en la nueva versión del cromosoma artificial. Para garantizar su funcionalidad en la levadura, se indujo la expresión de proteínas asociadas al centrómero humano en esta célula. Este enfoque garantizó que el cromosoma artificial tuviera no sólo la secuencia adecuada, sino también el revestimiento normal del centrómero.”

Mencionó que, en este estudio de la Universidad de Pensilvania, se enfocaron en verificar que el cromosoma artificial ingresara correctamente, fuera estable, no se replicara en exceso, ni interfiriera con los cromosomas normales, y que los genes insertados fueran expresados de manera correcta. Esto evitó problemas como la sobreexpresión y aseguró la estabilidad del genoma artificial.

Zentella Dehesa comentó que este trabajo representa un gran avance en el camino hacia la terapia génica en humanos, específicamente en la construcción de cromosomas artificiales.

“Aunque es un avance significativo, todavía quedan muchos desafíos por superar para lograr una implementación efectiva, la introducción de cromosomas artificiales puede corregir problemas genéticos específicos, pero también plantea riesgos de desestabilización del equilibrio biológico.”

Hizo énfasis en que “el desafío principal radica en demostrar la seguridad a mediano plazo, de 10 a 20 años, de la introducción de información genética adicional en el organismo. Además, se debe garantizar la estabilidad de ésta dentro del sistema biológico, evitando que sea eliminada o neutralizada por la propia célula”.

Por otro lado, subrayó que, para enfermedades específicas, como deficiencias inmunes primarias, se necesita asegurar que la introducción de esta información genética beneficie a un gran número de células afectadas. “Esto plantea la necesidad de desarrollar métodos para expandir y mantener las células modificadas en el cuerpo a largo plazo, un desafío especialmente relevante en terapias como la inmunoterapia adoptiva para el cáncer”.

Reconoció que detrás de esta publicación de *Science* abordada por diversos medios de comunicación, hay un potencial económico significativo, evidenciado por tres nuevas patentes asociadas.

El doctor Zentella Dehesa planteó preocupaciones éticas en torno a la biología sintética, especialmente en países como México que carecen de un marco regulatorio sólido. Destaca la falta de un órgano regulador que supervise y controle las actividades en este campo, lo que podría permitir la realización de investigaciones no éticas o potencialmente peligrosas. Además, cuestiona hasta qué punto la intervención humana en la naturaleza, especialmente en la corrección de enfermedades, es éticamente justificable.

Existe el dilema de si eliminar enfermedades como el cáncer podría tener consecuencias no previstas para la población humana y para el equilibrio natural. Esta reflexión sobre los límites éticos y biológicos de la biología sintética es crucial, pero actualmente parece estar ausente en el debate público en México.

“La introducción de cromosomas artificiales puede corregir problemas genéticos específicos, pero también plantea riesgos de desestabilización del equilibrio biológico. Comprender estas complejidades requerirá tiempo y esfuerzo, pero es fundamental para garantizar un uso seguro y eficaz de la tecnología”, precisó.

Y concluye: “Es esencial que la comunidad científica adopte una postura informada y equilibrada sobre este tema, considerando no sólo los aspectos técnicos y clínicos, sino también las implicaciones sociales y éticas. Se destaca la importancia de la colaboración entre diferentes sectores, incluidas las universidades, la academia y las instituciones religiosas, para abordar estos desafíos de manera colectiva y responsable”. g

